



This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

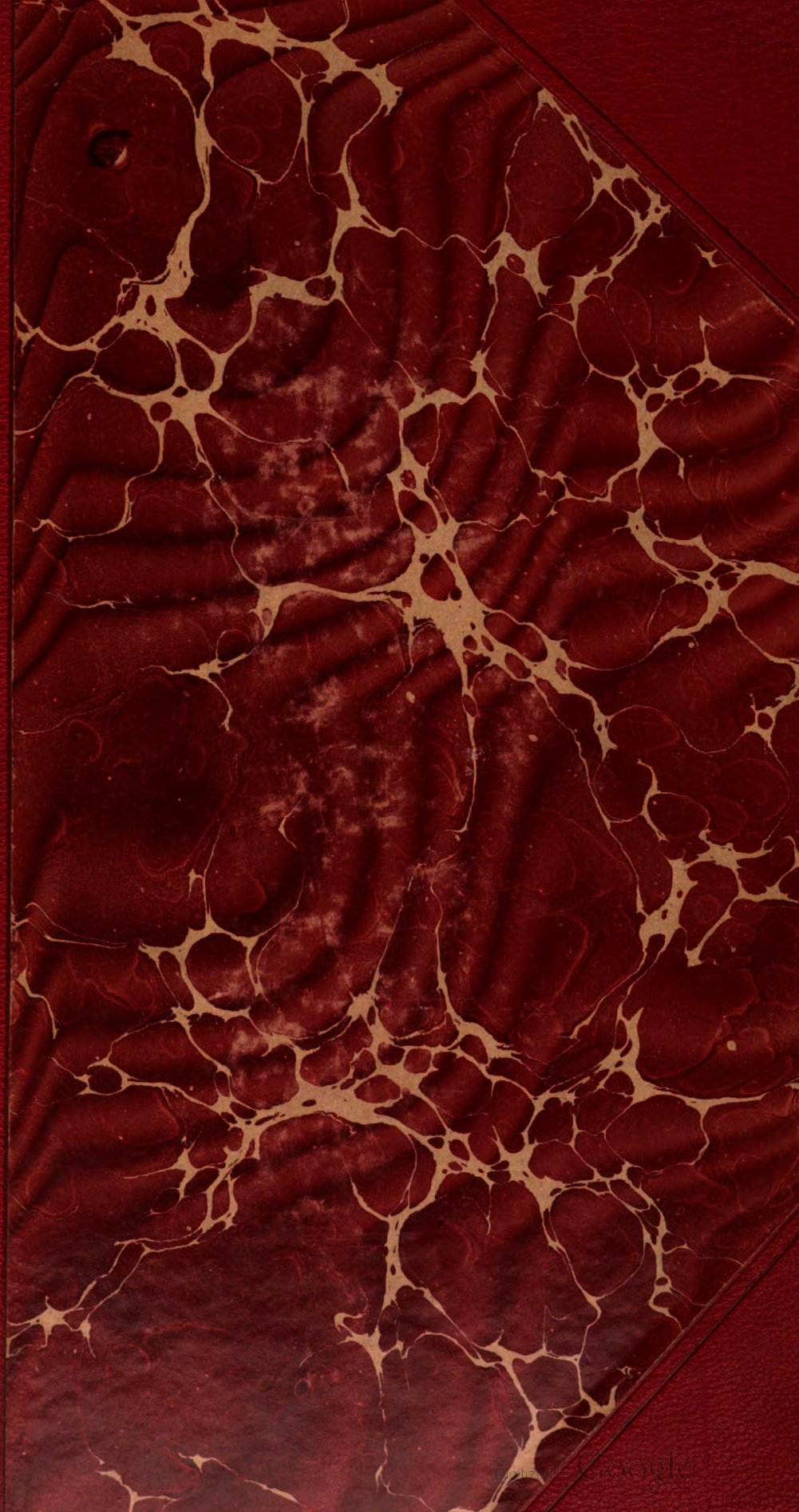
Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

- + *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
- + *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
- + *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
- + *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at <http://books.google.com/>



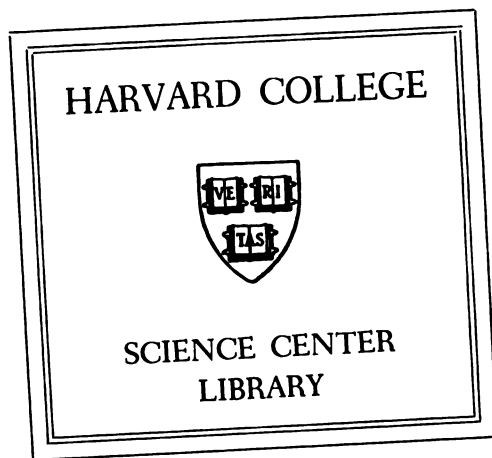
HARVARD UNIVERSITY.



LIBRARY

OF THE

MUSEUM OF COMPARATIVE ZOÖLOGY.



**LIBRARY OF THE
MUSEUM OF COMPARATIVE ZOOLOGY**

**THIS BOOK IS DEPOSITED TEMPORARILY
IN THE LIBRARY OF THE**

Dept. of Physiology

HARVARD UNIVERSITY.

HARVARD COLLEGE



SCIENCE CENTER
LIBRARY

APR 7 1906

19.351

ERGEBNISSE DER PHYSIOLOGIE.

UNTER MITWIRKUNG VON

W. O. ATWATER, MIDDLETOWN; K. BASCH, PRAG; W. M. BAYLISS, LONDON; A. BETHE, STRASSBURG I. E.; W. BIEDERMANN, JENA; F. BLUMENTHAL, BERLIN; R. DU BOIS-REYMOND, BERLIN; H. BORUTTAU, GÖTTINGEN; G. BREDIG, HEIDELBERG; R. BURIAN, NEAPEL; O. COHNHEIM, HEIDELBERG; W. CONNSTEIN, BERLIN; M. CREMER, MÜNCHEN; F. CZAPEK, PRAG; H. DRIESCH, HEIDELBERG; P. EHRLICH, FRANKFURT A. M.; W. EINTHOVEN, LEIDEN; A. ELLINGER, KÖNIGSBERG; H. FITTING, TÜBINGEN; O. FRANK, GIESSEN; S. FRAENKEL, WIEN; M. v. FREY, WÜRZBURG; E. FRIEDMANN, STRASSBURG; O. v. FÜRTH, WIEN; E. FULD, BERLIN; D. GERHARDT, JENA; R. GOTTLIEB, HEIDELBERG; P. GRÜTZNER, TÜBINGEN; W. T. HALLIBURTON, LONDON; O. HAMMARSTEN, UPSALA; A. HEFFTER, BERN; V. HENRI, PARIS; V. HENSEN, KIEL; H. E. HERING, PRAG; FR. B. HOFMANN, INNSBRUCK; F. HOFMEISTER, STRASSBURG; M. JACOBY, HEIDELBERG; A. JAQUET, BASEL; P. JENSEN, BRESLAU; F. KRAUS, BERLIN; A. KREIDL, WIEN; H. KRONECKER, BERN; FR. KRUEGER, LEIPZIG; O. LANGENDORFF, ROSTOCK; J. N. LANGLEY, CAMBRIDGE; L. LANGSTEIN, BERLIN; H. LIEPMANN, BERLIN-PANKOW; J. LOEB, BERKELEY; O. LOEWI, WIEN; A. LOEWY, BERLIN; L. LUCIANI, ROM; FR. LÜSCHER, BERN; R. MAGNUS, HEIDELBERG; L. MERZBACHER, FREIBURG; H. MEYER, WIEN; C. VON MONAKOW, ZÜRICH; P. MORAWICZ, MARBURG; G. E. MÜLLER, GÖTTINGEN; P. TH. MÜLLER, GRAZ; WEIL. J. MUNK, BERLIN; C. NEUBERG, BERLIN; A. NOLL, JENA; W. PAULI, WIEN; J. PAWLOW, ST. PETERSBURG; H. PRZIBRAM, WIEN; A. PÜTTER, GÖTTINGEN; R. W. RAUDNITZ, PRAG; G. ROSENFELD, BRESLAU; M. RUBNER, BERLIN; FR. SCHENCK, MARBURG; H. SCHNEIDER, STRASSBURG; F. N. SCHULZ, JENA; E. SCHULZE, ZÜRICH; I. SEEMANN, GIESSEN; C. S. SHERRINGTON, LIVERPOOL; H. SNELLEN jr., UTRECHT; R. SOMMER, GIESSEN; C. SPECK, DILLENBURG; E. H. STARLING, LONDON; R. TIGERSTEDT, HELSINGFORS; A. TSCHERMAK, HALLE; J. v. UEXKÜLL, HEIDELBERG; H. VOGT, MARBURG; FR. VOIT, ERLANGEN; S. WEBER, GREIFWALD; G. WEISS, PARIS; K. WESSELY, BERLIN; W. WEYGANDT, WÜRZBURG; H. WIENER, PRAG; E. WINTERSTEIN, ZÜRICH; N. ZUNTZ, BERLIN; H. ZWAARDEMAKER, UTRECHT.

HERAUSGEGEBEN VON

L. ASHER
BERN

UND

K. SPIRO
STRASSBURG I. E.

VIERTER JAHRGANG.

I. UND II. ABTEILUNG.

BIOCHEMIE

UND

BIOPHYSIK UND PSYCHOPHYSIK.

WIESBADEN.

VERLAG VON J. F. BERGMANN.

1905.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Soeben erschien:

Leitfaden
in das
Studium der experimentellen Biologie
der
Wassertiere.

Von

J. v. Uexküll in Heidelberg.

Mit 15 Abbildungen im Text. — Preis: Mk. 4.—.

Ein Buch, das noch nicht geschrieben wurde, denn die Wissenschaft, in die es einführen will, wird nicht von Kathedern gelehrt, sondern bildet das spezielle Arbeitsgebiet einzelner Forscher.

Auch J. v. Uexküll hat die Erfahrungen und Erkenntnisse, die er vorträgt, lediglich selbst gesammelt, teils auf der zoologischen Station von Neapel, teils während seiner Arbeitszeit am Heidelberger physiologischen Institut. Darum verrät sein Werk auch auf den ersten Blick den selbständigen Denker, dem Schulmeinungen fremd sind und der sich nicht etwa begnügt, alte Probleme mit neuen Methoden anzugreifen, sondern der direkt neue Probleme erkennt und erforscht.

Es ist der Zweck des Buches, diese neuen Probleme, wie sie sich demjenigen, der das Leben der Tiere, speziell der Wassertiere, beobachtet, auf Schritt und Tritt entgegenstellen, in Kürze zu skizzieren und die Methodik der Lösung jener Fragen einzuführen. Dementsprechend gliedert es sich in drei Teile: zunächst werden die Probleme der Biologie, hierauf die Methoden (Registrierung, Betäubung, Fesselung, Reizung, Operation) und schliesslich die Anwendung derselben auf die verschiedenen Klassen und Ordnungen der Seetiere besprochen.

... Es kann hier nicht in Einzelheiten eingegangen werden, zumal die Darstellung so knapp ist, dass man das Buch beinahe abschreiben müsste, wenn man es vollständig referieren wollte. Gerade um dieser Knappheit willen ist aber die Lektüre ungemein fesselnd und nicht nur dem Anfänger, sondern vor allem dem selbständigen Forscher zu empfehlen, weil man fast in jedem Satze einem originellen Gedanken begegnet.

Wiener klin. Wochenschrift 1905, Heft 37.

06.10

ERGEBNISSE DER PHYSIOLOGIE.

UNTER MITWIRKUNG VON

W. O. ATWATER, MIDDLETOWN; K. BASCH, PRAG; W. M. BAYLISS, LONDON; A. BETHE, STRASSBURG I. E.; W. BIEDERMANN, JENA; F. BLUMENTHAL, BERLIN; R. DU BOIS-REYMOND, BERLIN; H. BORUTTAU, GÖTTINGEN; G. BREDIG, HEIDELBERG; R. BURIAN, NEAPEL; O. COHNHEIM, HEIDELBERG; W. CONNSTEIN, BERLIN; M. CREMER, MÜNCHEN; F. CZAPEK, PRAG; H. DRIESCH, HEIDELBERG; P. EHRLICH, FRANKFURT A. M.; W. EINTHOVEN, LEIDEN; A. ELLINGER, KÖNIGSBERG; H. FITTING, TÜBINGEN; O. FRANK, GIESSEN; S. FRAENKEL, WIEN; M. v. FREY, WÜRZBURG; E. FRIEDMANN, STRASSBURG; O. v. FÜRTH, WIEN; E. FULD, BERLIN; D. GERHARDT, JENA; R. GOTTLIEB, HEIDELBERG; P. GRÜTZNER, TÜBINGEN; W. T. HALLIBURTON, LONDON; O. HAMMARSTEN, UPSALA; A. HEFFTER, BERN; V. HENRI, PARIS; V. HENSEN, KIEL; H. E. HERING, PRAG; FR. B. HOFMANN, INNSBRUCK; F. HOFMEISTER, STRASSBURG; M. JACOBY, HEIDELBERG; A. JAQUET, BASEL; P. JENSEN, BRESLAU; F. KRAUS, BERLIN; A. KREIDL, WIEN; H. KRONECKER, BERN; FR. KRUEGER, LEIPZIG; O. LANGENDORFF, ROSTOCK; J. N. LANGLEY, CAMBRIDGE; L. LANGSTEIN, BERLIN; H. LIEPMANN, BERLIN-PANKOW; J. LOEB, BERKELEY; O. LOEWI, WIEN; A. LOEWY, BERLIN; L. LUCIANI, ROM; FR. LÜSCHER, BERN; R. MAGNUS, HEIDELBERG; L. MERZBACHER, FREIBURG; H. MEYER, WIEN; C. VON MONAKOW, ZÜRICH; P. MORAWICZ, MARBURG; G. E. MÜLLER, GÖTTINGEN; P. TH. MÜLLER, GRAZ; WEIL. J. MUNK, BERLIN; C. NEUBERG, BERLIN; A. NOLL, JENA; W. PAULI, WIEN; J. PAWLOW, ST. PETERSBURG; H. PRZIBRAM, WIEN; A. PÜTTER, GÖTTINGEN; R. W. RAUDNITZ, PRAG; G. ROSENFELD, BRESLAU; M. RUBNER, BERLIN; FR. SCHENCK, MARBURG; H. SCHNEIDER, STRASSBURG; G. N. SCHULZ, JENA; E. SCHULZE, ZÜRICH; I. SEEMANN, GIESSEN; C. S. SHERRINGTON, LIVERPOOL; H. SNELLEN jr., UTRECHT; R. SOMMER, GIESSEN; C. SPECK, DILENBURG; E. H. STARLING, LONDON; R. TIGERSTEDT, HELSINGFORS; A. TSCHERMAK, HALLE; J. v. UEXKÜLL, HEIDELBERG; H. VOGT, MARBURG; FR. VOIT, ERLANGEN; S. WEBER, GREIFWALD; G. WEISS, PARIS; K. WESSELY, BERLIN; W. WEYGANDT, WÜRZBURG; H. WIENER, PRAG; E. WINTERSTEIN, ZÜRICH; N. ZUNTZ, BERLIN; H. ZWAARDEMAKER, UTRECHT.

HERAUSGEGEBEN VON

L. ASHER
BERN

UND

K. SPIRO
STRASSBURG I. E.

VIERTER JAHRGANG.

WIESBADEN.

VERLAG VON J. F. BERGMANN.

1905.

ERGEBNISSE DER PHYSIOLOGIE.

BEARBEITET VON

OLOF HAMMARSTEN, UPSALA; W. D. HALLIBURTON, LONDON; A. NOLL, JENA; PAUL TH. MÜLLER, GRAZ; A. HEFFTER, BERN; P. MORAWITZ, MARBURG; H. ZWAARDEMAKER, UTRECHT; R. TIGERSTEDT, HELSINGFORS; A. TSCHERMAK, HALLE A. S.; K. WESSELY, BERLIN; H. FITTING, TÜBINGEN; O. LANGENDORFF, ROSTOCK; C. S. SHERRINGTON, LIVERPOOL; LEO LANGSTEIN, BERLIN.

HERAUSGEGEBEN VON

L. ASHER
BERN

UND

K. SPIRO
STRASSBURG I. E.

VIERTER JAHRGANG.

I. UND II. ABTEILUNG.

BIOCHEMIE

UND

BIOPHYSIK UND PSYCHOPHYSIK.

MIT 49 ABBILDUNGEN IM TEXT.

 WIESBADEN.

VERLAG VON J. F. BERGMANN.

1905.

Nachdruck verboten.
Übersetzungen, auch ins Ungarische, vorbehalten.

Druck der kgl. Universitätsdruckerei von H. Stürtz in Würzburg.

Vorwort.

Die bei Erscheinen des zweiten Jahrgangs angekündigte Einschränkung im Umfang unseres Unternehmens ist in diesem Jahrgang dadurch verwirklicht worden, dass die biochemischen und biophysikalischen Aufsätze wiederholten Anregungen entsprechend in einem Bande vereinigt wurden. Von dieser äusseren Anordnung abgesehen sind Plan und Ziel der Ergebnisse die gleichen geblieben wie bisher. Wir hoffen daher, dass die Ergebnisse durch ihre teils zusammenfassenden, teils auch originalen monographischen Darstellungen fortfahren werden, die Dienste zu leisten, welche neuerdings unter anderem in den Lehr- und Handbüchern von Hammarsten, Nagel und Tigerstedt wohlwollend anerkannt werden.

Bern und Strassburg i. E., Herbst 1905.

L. Asher. K. Spiro.

setzung der gleichzeitig anwesenden Phosphatide stattfinden. Dieser Übelstand wäre allerdings leicht zu vermeiden, wenn die Phosphatide in der alkoholisch-ätherischen Lösung gelöst zurückblieben; da sie aber zum Teil zusammen mit den gallensauren Salzen vom Äther ausgefällt werden, erwachsen hieraus grosse Schwierigkeiten, die zu einer Umarbeitung der Analysenmethoden nötigen.

Bei der Verarbeitung der Gallen stösst man auf ein unerwartetes Verhalten der Seifen, welches zuerst von Latschinoff (41) beobachtet wurde. Dies Verhalten besteht darin, dass, selbst wenn man die Galle nacheinander mit Bleizucker, Bleiessig und ammoniakalischem Bleiessig fällt, die letzte Mutterlauge, die nicht mehr fällbar ist, neben Taurocholräure auch Seifen enthält. Dies gilt übrigens nicht nur bei Fällung mit Bleisalzen, sondern auch bei Anwendung von Alaun, Eisenchlorid und anderen Fällungsmitteln; regelmässig kann man aus dem Endfiltrate Fettsäuren gewinnen, und man begegnet diesem Verhalten bei der Verarbeitung von verschiedenen Tiërgallen. Es ist kaum anzunehmen, dass diese Fettsäuren präformiert sind. Es ist viel wahrscheinlicher, dass es hier um Phosphatide sich handelt, welche mit den Gallensäuren chemische Verbindungen eingehen und welche bei der weiteren Verarbeitung des Endfiltrates unter Abspaltung von Fettsäuren sich zersetzen.

Für das chemische Studium der Galle sind also die Lecithine oder Phosphatide in mehrerer Hinsicht von grosser Bedeutung, aber auch für das Verständnis der physiologischen Funktionen der Galle dürften sie vielleicht nicht ohne Interesse sein.

Die grosse Bedeutung des Lecithins für die Resorption des Fettes ist namentlich von B. Moore und W. Parker (42) bewiesen worden, und es wäre deshalb auch von Interesse, Näheres über das Verhalten der Gallenphosphatide in dieser Hinsicht zu erfahren. Der Gehalt der Galle an Phosphatiden kann, wie besonders die Analysen der Menschengalle zeigen, recht bedeutend wechseln, und es wäre von Interesse zu wissen, ob hinsichtlich dieser Schwankungen irgend eine Beziehung zwischen dem Phosphatidgehalte der Galle und einer verschiedenen Nahrungsweise, namentlich einem ungleichen Fettgehalt der Nahrung besteht. Unter allen vom Verf. untersuchten Tieren gibt es keines, dessen Galle regelmässig so bedeutende Mengen Phosphatide enthält, als die des Eisbären, es gibt aber auch unter ihnen keines, dessen Nahrung meistens so fettreich ist. Die Eisbären leben nämlich im freien Zustande meistens von speckreichen Seehunden, während die Nahrung der übrigen untersuchten Tiere, auch die der Seetiere, regelmässig viel ärmer an Fett ist. Es kann dies ein Zufall sein; es wäre aber von Interesse diese Frage zum Gegenstande einer experimentellen Prüfung zu machen.

II.

Die Biochemie der peripheren Nerven.

Von
W. D. Halliburton, London.

Mit 22 Figuren im Text.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Literatur	24
I. Einleitung	26
Die chemischen Substanzen im Nervengewebe, organische und anorga- nische	26
II. Die Eiweisssubstanzen des Nervengewebes	30
Wärmegerinnung der Auszüge von Nervengewebe	36
Versuche über die Wärmerstarre von Nerven	38
III. Stoffwechsel im Nervengewebe	46
1. Reaktion des Nervengewebes	49
2. Der Gasaustausch während der Tätigkeit des Nerven	49
3. Beweise der Stoffwechseltätigkeit in Nervengebilden, erbracht durch die Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit und der Salzwasserauszüge von Nervengewebe	51
4. Zeichen der Stoffwechseltätigkeit des Nervenzentrums erbracht durch histologische Untersuchungen von Nervenzellen	55
5. Die Abwesenheit von Ermüdungsveränderungen bei Nervenfasern	56
IV. Wallers Degeneration und degenerative Nervenkrankheiten vom biochemi- schen Standpunkte	62
1. Chemische Pathologie der Dementia paralytica	62
2. Physiologische Wirkung von Cholin und Neurin	65
3. Chemische Reaktionen des Cholins und Neurins	67
4. Cholin in Blut und der Cerebrospinalflüssigkeit bei anderen Degenera- tionskrankheiten des Nervensystems	70
5. Wallers Degeneration von Nerven, experimentell hervorgerufen	75
6. Regeneration von Nerven	80
7. Chemie der Marchischen Reaktion	81

Literatur.

1. Chevalier, J., Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 97.
2. Macallum, A. B., Journal of Physiology. **82**, 95. 1905.
3. Thudichum, Report of Medical Officer of the Privy Council. 1874. 1132. A Treatise on the Chemical Constitution of the Brain. 1884.
4. Cramer, W., Journ. of Physiol. **31**, 30. 1904.
5. Kossel und Freytag, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 431.
6. Ruppel, Zeitschr. f. Biol. **31**, 86.
7. Weisbach, Hofmanns Lehrbuch der Zoochemie. S. 121. Wien 1876.
8. Petrowsky, Pflügers Archiv. **7**, 367.
9. de Regibus, Jahresber. f. Tierchemie. **14**, 346.
10. Halliburton, W. D., Journal of Physiol. **15**, 90. 1894.
11. Kühne, W., und Chittenden, R. H. Zeitschr. f. Biol. **26**, 291.
12. Baumstark, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 145.
13. v. Fürth, O., Diese Ergebnisse **1**, I. Abt. S. 110. 1902.
14. Levene, P. A., Archives of Neurology and Psychopathology. **7**, 14. 1899.
15. Brodie, T. G., and Richardson. Phil. Trans. of the Royal Society. **191 B**, 127. 1899.
16. Hewlett, R. T., Journ. of Physiology. **13**, 496. 1892.
17. Vernon, H. M., Journ. of Physiol. **24**, 239. 1899.
18. Vincent, S., and Lewis, T., Journ. of Physiol. **26**, 445. 1901.
19. Alcock, N. H., Proc. Royal Society. **71**, 264. 1903.
20. Waller, A. D., Proc. Royal Society. **60**, 384.
21. Howell, Budgett und Leonard, Journ. of Physiol. **16**, 298. 1894.
22. Eve, F. C., Journ. of Physiol. **26**, 119. 1900.
23. Halliburton, W. D., Journ. of Physiol. **8**, 133. 1887.
24. Kühne, W., Myolog. Untersuchungen. 1860.
25. Mott, F. W., and Halliburton, W. D., Motts Archives of Neurology. **2**, 727. 1903.
26. Brodie, T. G., and Halliburton, W. D., Journ. of Physiology. **31**, 473. 1904.
27. Hermann, Pflügers Archiv. **7**, 417. 1873.
28. Kühne, W., Myolog. Unters. 1860. 130.
29. Harless, E., Zeitschr. f. rat. Med. Ser. III. **8**, 122. 1860.
30. Hill, L., Philosoph. trans. of the Royal Society. **189 B**, 69. 1900.
31. Herter, C. A., American Journ. of Physiology. **12**, 128, 207, 457. 1904. Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 493. 1904. Herter, C. A., und Ehrlich, P., Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 379. 1904.
32. Grose, Pflügers Archiv. **46**, 56.
33. Rolleston, Journ. of Physiol. **11**, 208.
34. Heidenhain, Zentr. f. d. med. Wiss. 1868. 833.
35. Gscheidlen, Pflügers Archiv. **8**, 171. 1874.
36. Langendorff, O., Neurol. Zentralbl. 1885. Nr. 14. Zentr. f. d. med. Wiss. 1886. Nr. 25.
37. Müller, Frz., und Ott, A., Pflügers Archiv. **103**, 493. 1904.
38. Moleschott und Battistini, Arch. ital. de Biol. **8**, 90. Chem. Zentr.-Bl. 1887. S. 1224.
39. Müller, W., Ann. der Chem. u. Pharm. **103**, 152.
40. Moriya, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 397. 1905.
41. Brodie, T. G., and Halliburton, W. D., Journ. of Physiol. **28**, 181. 1902.
42. Waller, A. D., Presidential Address to the Section of Anat. and Physiol. British medical Assoc. Brit. med. Journ. 1897.
43. Baeyer, H. v., Zeitschr. f. allg. Physiol. **2**, 169, 180. 1902.
44. Fröhlich, Zeitschr. f. allg. Physiol. **3**, 131. 1903.
45. Fröhlich und Tait, Zeitschr. f. allg. Physiol. **4**, 105. 1904.
46. Baas, K. H., Pflügers Archiv. **103**, 276. 1904.
47. Thunberg, T., Zentralbl. f. Physiol. **18**, 555. 1904.
48. Schäfer, E. A., und Moore, B., Journ. of Physiol. **20**, 26. 1896.

49. Mott, F. W., und Halliburton, W. D., *Philosoph. Trans. of the Royal Society.* **191 B**, 243. 1899.
50. Gulewitsch, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **27**, 50. 1899.
51. Cleghorn, *American. Journ. of Physiology.* **2**, 471. *Journ. of the Boston Soc. of medical Sciences.* **4**, 289.
52. Hunt, R., *Proc. Amer. Physiol. Soc.* 1899. *Amer. Journ. of Physiol.* **3**, S. XVIII.
53. Halliburton, W. D., *Journ. of Physiol.* **26**, 229. (Vorläufige Mitteilungen in *Proc. physiol. Soc.* 1900. *Journ. of Physiol.* **25**, S. VII.)
54. Lyle, H. W., *Proc. physiol. Soc.* 1901. *Journ. of Physiol.* **26**, S. XXVI.
55. Osborne, W. A., a. Vincent, S., *Journ. of Physiol.* **25**, 288. (Vorläufige Mitteilung in *Proc. physiol. Soc.* 1900. *Journ. of Physiol.* **26**, S. IX.)
56. Vincent, S., and Cramer W., *Journ. of Physiol.* **30**, 143.
57. Waller, A. D., *British medical Journal.* 25. July. 1885.
58. Eve, *Journ. of Physiology.* **20**, 334.
59. Verworn, M., *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.* 1900. 152.
60. Bowditch, *Journ. of Physiol.* **6**, 133. 1885.
61. Bernstein. *Pflügers Archiv.* 1877. 289.
62. Wedenski, *Zentralbl. f. d. med. Wiss.* **22**, 65. 1884.
63. Maschek, *Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wiss. Wien.* **95**, Abt. 3, 109. 1887.
64. Lambert, *Compt. rend. Soc. Biol. Serie 10.* 1894. **1**, 511.
65. Howell, Budgett and Leonard, *Journal of Physiol.* **16**, 298. 1894.
66. Waller, A. D., *Lectures on Physiology; I. Animal Electricity* 1897. 70.
67. Sowton, S. C. M., *Proceed. Royal Society* **66**, 369. 1900.
68. Gotch, F., Artikel „Nerve“ in Schäfers *Text Book of Physiology.*
69. Brodie, T. G., and Halliburton, W. D., *Journ. of Physiol.* **28**, 181. 1902.
70. Schäfer, E. A., a. Moore B., *Journ. of Physiol.* **20**, 1. 1896.
71. Brodie, T. G., *Journ. of Physiol.* **27**, 473. 1902.
72. Alcock, N. H., *Proceedings Royal Society.* **73**, 166. 1904.
73. Mott, F. W., and Halliburton, W. D., *The physiological action of Choline and Neurine. Philosoph. Trans. of the Royal Society.* **191 B**, 1899.
74. Dieselben, *The Chem. of Nerve Degeneration. Philosoph. trans. of the Royal Society.* **194 B**, 1901.
75. Waller, A. D., and Sowton, S. C. M., *Proceedings of the Royal Society.* **72**, 320. 1903.
76. Cramer, W., *Journal of Physiology.* **31**, 30.
77. Donath, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **39**, 526. 1903.
78. Dixon, *Journal of Physiology.* **25**, 356.
79. Croftan, *American Journal of med. Sciences.* 1900. 150.
80. Allen and French, *Proc. physiol. Society* 1903. *Journ. of Physiol.* **30**, S. XXIX.
81. Allen, *Journ. of Physiol.* **31**, LVI. 1904.
82. Rosenfeld, *Deutsch med. Wochenschr.* 1904. Nr. 28.
83. Mott, F. W., *Motts Archives of Neurology.* **2**, 858.
84. Gumprecht, *Verhandl. d. Congr. für innere Med. Wiesbaden.* 1900. 326.
85. Donath, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **39**, 526. 1903.
86. Dana and Hastings, *Medical Record, New York.* 23. Jan. 1904.
87. Donath, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **41**, 141. 1904.
88. Mansfeld, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **42**, 157. 1904.
89. Donath, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **42**, 563. 1904.
90. Wilson, S. A. K., *Revue neurologique.* 1904. Nr. 8.
91. Coriat, *American Journ. of Physiology* **12**, 353. *American Journ. of Insanity* **59**, 393. 1903. **60**, 733. 1904.
92. Kutscher und Lohmann, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **39**, 313. 1903.
93. Noll, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **27**, 370.
94. Mott, F. W., Artikel „Pathology of Nutrition“ in Bd. I. *System of Medicine* von Clifford Allbutt.

95. Mott, F. W., and Barratt, W., Proc. physiol. Soc. Journ. of Physiology **24**, 111.
96. Mott, F. W., Edmunds, A., und Halliburton, W. D., Proc. physiol. Soc. March. 1904. Journal of Physiology. **31**.
97. Howell and Huber, Journ. of Physiol. **13**, 335. **14**, 1. 1892—93.
98. Wlassak, R., Archiv f. Entwicklungsmechanik. **6**, 453. 1898.
99. Mann, G., Physiological Histology. Oxford 1902. 315.
100. Koch, W., The Lecithans; The Decennial Publications of Chicago University Bd. 10, 1902. American. Journ. of Physiology. **11**, 303. 1904. Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**. 134. 1902.
101. Macdonald, J. S., Proc. physiol. Soc. March. 1905. Journal of Physiology. **32**.
102. Lessem und Gies, W. J., American. Journ. of Physiol. **8**, 183. 1902.
103. Simin, Zentralbl. f. Physiol. **18**, 89. 1904.
104. Vincent, S., and Sheen, Journ. of Physiology. **29**, 242.
105. Edmunds, A., British Medical Journ. 1905. **1**, 57.
106. Fröhlich, F., Zeitschr. f. allg. Physiol. **3**, 468. 1904.
107. Boruttau, H., Pflügers Archiv. **107**, 193 1905.

I. Einleitung.

Es ist eine schwierige Aufgabe, über die Biochemie der Nerven-Physiologie zu schreiben ohne Rücksichtnahme auf das Zentralnervensystem. Die Unterscheidung zwischen den zentralen und peripheren Teilen des Nervensystems ist eine anatomische Bequemlichkeit, aber zum grossen Teil nur künstlich. Es ist jedoch meine Aufgabe, auf den folgenden Seiten speziell die peripheren Nerven zu behandeln, da die Bearbeitung der Chemie des Zentralnervensystems von anderer Seite erfolgt, und ich werde daher bestrebt sein, so weit als möglich ein Übergreifen zu vermeiden.

Eine typische Analyse des N. ischiadicus vom Menschen wurde vor einigen Jahren von Chevalier (1) ausgeführt. Sie ergab die folgenden Zahlen:

Eiweissstoffe	36,8	%	(der organischen Trocken-Substanz)
Lecithin	33,57	%	„ „ „
Cholesterin und Fett	12,22	%	„ „ „
Cerebrin	11,30	%	„ „ „
Neurokeratin	3,07	%	„ „ „
Andere organ. Substanzen	4,0	%	„ „ „

Wir sehen also, dass seine organischen Substanzen derselben Natur sind wie die des Gehirns und des Rückenmarks. Für gewöhnlich dienen die letzteren Teile des Nervensystems zur Darstellung dieser Substanzen in genügender Quantität für die Analyse und zum weiteren Studium.

Die Substanzen, mit denen wir uns zu beschäftigen haben, können in die folgenden Klassen eingeteilt werden:

- a) Proteine.
- b) Nuklein, aus den Zellkernen.
- c) Neurokeratin, aus dem Stützgewebe (Neuroglia etc.).
- d) Phosphorhaltige Fette (Lecithin, Kephalin etc.).
- e) Cerebrine oder Cerebroside.
- f) Cholesterin.
- g) Gelatine und Mucin von dem anhängenden Bindegewebe (in peripheren Nerven).
- h) Extraktivstoffe.
- i) Anorganische Salze.
- j) Wasser.

In dieser langen Liste sind einige Substanzen, über welche wir verhältnismässig wenig wissen oder über deren physiologische Bedeutung wir im Dunkeln sind.

In bezug auf die Gruppe der Extraktivstoffe, welche kleine Mengen der folgenden Substanzen umfassen: Kreatin, Kreatinin, Xanthin, Hypoxanthin, Inosit, Milchsäure, Harnsäure und Harnstoff, können wir nur annehmen, dass sie zum grössten Teil Abfallprodukte sind, wie dies auch anderswo der Fall ist.

Was das Cholesterin betrifft, so kann die grosse Menge dieses bemerkenswerten einwertigen Alkohols nicht ohne Bedeutung sein, aber zur Zeit können wir über diese seine Bedeutung nicht einmal eine Vermutung aussprechen.

Von den anorganischen Salzen sind alkalische Phosphate und Chloride die verbreitetsten. Die Gesamtasche beträgt fast 1 %.

A. B. Macallum (2) hat einen mikrochemischen Nachweis des Kaliums in Geweben eingeführt. Er besteht darin, dass man dem frischen Gewebe eine Lösung der Nitrite von Natrium und Kobalt zufügt, wobei ein reichlicher Niederschlag von gelben Kristallen entsteht. Ist die Menge des Kaliums gering, so erfolgt nur eine gelbe Färbung, welche in Schwarz umschlägt (Kobaltsulfid), sobald Schwefelammonium zugefügt wird. Die so sichtbaren schwarzen Partikel bilden einen sehr empfindlichen Nachweis. Von seinen vielen interessanten Resultaten möge erwähnt werden, dass im gestreiften Muskel das Kalium auf die dunklen Streifen beschränkt ist und nicht vorkommt in den Zellkernen aller tierischen und pflanzlichen Zellen; es fehlt in der Substanz der Nervenzelle und dem Achsenzylinder. Es wird gefunden in dem Scheidengewebe der peripheren Nerven und kommt fleckenweise vor in dem Neurilemm. Solche Beobachtungen lassen neue makrochemische Untersuchungen der Asche des Nervengewebes angezeigt erscheinen.

J. S. Macdonald (101) findet jedoch in seiner Arbeit über die Verteilung der Elektrolyte in Nervenfasern, dass Niederschläge von Kalisalzen an jedem als Verletzungsstelle gewählten Punkte erhalten werden können.

Diese Salze sind daher in jedem Punkte des Verlaufs einer Nervenfasers vorhanden, aber ihre Gegenwart tritt nur zutage, wenn der Achsenzylinder bei der Verletzung in Mitleidenschaft gezogen wird.

Bei weitem die grösste Anzahl der Untersuchungen über Nervenchemie befasste sich mit den phosphorhaltigen Bestandteilen. Sie wurden ursprünglich von Thudichum (3) in drei Klassen eingeteilt: Lecithine, Kephaline und Myeline. Ob Protagon, das ein Gemisch oder eine Verbindung von Lecithin mit einem oder mehreren Gliedern der Cerebrosid-Gruppe ist, als ein chemisches Individuum anzusehen ist, bildet eine Frage, welche abwechselnd von verschiedenen Beobachtern bejahend und verneinend beantwortet wird. Sicherlich ist es eine der wenigen Substanzen, die aus dem Nervensystem in bestimmter kristallinischer Form erhalten werden kann. Neuerdings wurde es von Cramer (4) nach einer von der seiner Vorgänger verschiedenen Methode dargestellt und erwies sich als konstant in seiner Zusammensetzung. Wenn man den Gehalt an Schwefel berücksichtigt, der von Kossel (5) und Ruppel (6) nachgewiesen wurde, ergibt sich die empirische Formel $C_{320}H_{616}N_{10}P_2SO_{68}$ mit dem Molekulargewicht 5778. Ich möchte Lesern und Gies (102) nicht ganz zustimmen in ihrem Zweifel über die chemische Individualität des Protagons, bin aber einverstanden mit einer anderen Hypothese, welche sie aufstellen, nämlich dass das Protagon nicht die Hauptmenge der phosphorhaltigen organischen Substanz der Nervenmasse vorstellen kann. Die Menge des Phosphors ist so gross, dass er in Substanzen von kleinerem Molekulargewicht, wie Lecithin und Kephalin enthalten sein muss.

Ich kann mich jedoch mit den phosphorhaltigen Substanzen hier nicht länger beschäftigen, da dieselben hauptsächlich im Zusammenhang mit dem Zentralnervensystem studiert wurden. Ich muss jedoch auf dieselben gelegentlich der Besprechung der „Wallerschen Degeneration“ beiläufig zurückkommen.

Die chemischen Substanzen, die in grösster Menge in Nervengebilden vorkommen, sind die in unserer Liste zuerst und zuletzt genannten, nämlich Wasser und Eiweissstoffe, und von diesen wollen wir das Wasser zuerst besprechen.

Die meisten unserer sogen. festen Gewebe enthalten in vorwiegender Menge Wasser. Der Muskel enthält z. B. 75% Wasser und selbst der Knochen fast 50%. Das Nervensystem macht keine Ausnahme von dieser Regel. Die Menge des Wassers wechselt, sie ist grösser bei jugendlichen Individuen als bei Erwachsenen, grösser in grauer als in weisser Substanz, im Gehirn als im Rückenmark, und dieses ist wiederum wasserreicher als die Nerven. Dies zeigt sich in der folgenden Tabelle, die eine Zusammenstellung einer Anzahl Analysen verschiedener Forscher [Weisbach (7), Petrowsky (8), de Regibus (9)] darstellt.

Graue Gehirnsubstanz enthält 81—86% Wasser.

Weisse	„	„	68—72%	„
Gesamtgehirn	„	„	81%	„
Rückenmark	„	„	68—76%	„
Nerven	„	„	57—64%	„

Wir sehen also, dass die Menge des Wassers am grössten in der grauen Substanz ist, oder in den Gebieten des Nervensystems, wo die graue Substanz vorwiegt. Es ist sicher eine auffallende Tatsache, dass die graue Substanz, die tätigste und wichtigste Region, etwas weniger als 17% feste Substanzen enthält. Dieser allgemeine Schluss tritt noch klarer hervor aus der folgenden Tabelle, welche das Mittel einer grossen Anzahl von mir (10) an Organen des Menschen, Affen, Hundes und der Katze ausgeführter Versuche gibt.

	Wasser	Trocken-Substanz	% Eiweissstoffe der Trockensubstanz
Graue Substanz	83,5	16,5	51
Weisse Substanz	70,0	30,0	33
Cerebellum	80,0	20,0	42
Gesamtrückenmark	71,6	28,4	31
Halsmark	72,5	27,5	31
Brustrückenmark	69,7	30,3	28
Lendenmark	72,6	27,4	33
N. ischiadicus	61,3	38,7	29

In der dritten Kolumne gebe ich den Prozentgehalt an Eiweissstoffen in der Trocken-Substanz an.

Diese Tabelle zeigt sehr klar die Tatsache, dass die Menge der grauen Substanz und der Prozentgehalt an Wasser und an Eiweissstoffen in der Trockensubstanz in direktem Verhältnis miteinander variieren. Dies zeigt sich besonders in den verschiedenen Gebieten des Rückenmarks. Der Prozentgehalt an Eiweissstoffen in der weissen Substanz des Gehirns ist etwas höher als im Rückenmark. Dies ist die einzige Ausnahme von der allgemeinen Regel und erklärt sich vielleicht aus dem hohen Gehalt an Neurokeratin in der weissen Substanz¹⁾.

Die grosse Menge der Eiweissstoffe in Nerven gebilden ist überhaupt das auffallendste Merkmal aller analytischen Tabellen. Ich kann mich der Meinung nicht enthalten, dass diese Tatsache von den meisten Autoren nicht beachtet wurde, vielleicht wegen der grösseren Anzahl von Untersuchungen über die phosphorhaltigen Bestandteile. Es sei mir daher gestattet, einigen Raum der Besprechung der Nerven-Eiweisssubstanzen zu widmen.

¹⁾ Der Prozentgehalt an Neurokeratin in der grauen Substanz beträgt 0,3; in weisser 2,2—2,9 und in Nerven 0,3—0,6 (Kühne und Chittenden [11]).

II. Die Eiweisssubstanzen des Nervengewebes.

Die grösste Menge von Eiweissstoffen findet sich, wie zu erwarten, in der grauen Substanz, wo die Protoplasmagebilde, die Zellkörper, in so grosser Zahl vorkommen. Der Eiweissgehalt beträgt dort mehr als die Hälfte der Trockensubstanz. Um die Nerven-Eiweissstoffe in erheblicher Menge darzustellen, ist es nötig, das Gehirn oder das Rückenmark als Ausgangsmaterial zu nehmen. Wir werden jedoch sehen, dass sich die Eiweissstoffe der peripheren Nerven, obwohl in Quantität geringer, auch hierzu eignen. Der erste Forscher auf diesem Gebiete war Petrowsky (8). Seine Untersuchungen datieren aus der Zeit vor unseren modernen Ideen über diese Substanzen, und er beschrieb sie als bestehend aus einem Globulin, ähnlich dem Myosin, und einem Albumin, das überwiegend in der grauen Substanz vorkommt. Einige Jahre später spricht Baumstark (12) von dem hauptsächlichsten Eiweisskörper als „kaseinähnlich“. Hierin liegt etwas Wahres, denn er ist ein Nukleoproteid, obwohl es zweifelhaft ist, ob Baumstark die Ähnlichkeit in diesem Punkte wahrnahm. Als ich (10) im Jahre 1894 die Frage aufnahm, gelangte ich zu den folgenden Schlüssen: Die Eiweissstoffe der Nervensubstanz des Säugetiers sind drei an der Zahl. Sie unterscheiden sich durch die Gerinnungstemperatur und durch die mehr oder weniger leichte Fällbarkeit durch Essigsäure und neutrale Salze. Ein einziger enthält Phosphor und ist ein Nukleoproteid und unterscheidet sich hierdurch von den beiden anderen, die Globuline sind. Ihre hauptsächlichsten Eigenschaften sind die folgenden:

a) Ein Globulin; es sei Neuro-Globulin α genannt. Es gerinnt in der Wärme bei der niedrigen Temperatur von 47° C und ist analog ähnlichen Globulinen, welche in allen Zellgebilden vorkommen, wie das Zell-Globulin der Lymphzellen, das Para-Myosinogen (v. Fürths (13) Myosin) der Muskeln, das Hepato-Globulin α der Leber und das Nieren-Globulin. Ein Eiweiss mit diesen Eigenschaften scheint tatsächlich ein ebenso stetiger Bestandteil des Protoplasmas zu sein, wie das Nukleoproteid. Es ist aussalzbar durch verhältnismässig kleine Quantitäten von Neutralsalzen, wie Magnesiumsulfat. Es wird durch schwache Essigsäure nicht gefällt, und sein Molekül ist praktisch phosphorfrei.

b) Ein Nukleoproteid. Es lässt sich leicht aus dem Salzwasser-Extrakt des Nervengewebes darstellen, ist aber dann gemischt mit den anderen Eiweissstoffen. Durch Ausfällen des wässerigen Auszuges des Gehirns mit verdünnter Essigsäure lässt es sich jedoch in grösserer Menge darstellen. Graue Substanz gibt eine bessere Ausbeute an dieser Substanz als weisse. Seine Gerinnungstemperatur liegt bei $56-60^{\circ}$ C. Wie die Globuline wird es leicht aus seiner Lösung ausgesalzen. Es enthält $0,5\%$ Phosphor. Bei der peptischen Verdauung hinterlässt es einen unlöslichen Rückstand von Nuklein.

Seine Lösung in verdünnter Soda, in das Gefäßsystem von Kaninchen injiziert, ruft, wie die anderer Nukleoproteide, Tod durch ausgedehnte intravaskuläre Gerinnung hervor.

c) Ein zweites Globulin. Es möge der Kürze halber Neuro-Globulin β genannt werden. Es ist analog dem Hepato-Globulin β der Leberzellen. Seine Gerinnungstemperatur liegt bei 70—75°. Es wird durch Neutralsalze gefällt, erfordert aber Sättigung mit Magnesiumsulfat zur vollkommenen Fällung. Schwache Essigsäure fällt es nicht wie das Nukleinprotein, sein Molekül ist frei von Phosphor.

Von diesen drei Eiweissstoffen wurde das Mittelglied der Reihe, das Nukleoprotein, von P. A. Levene (14) wieder untersucht, und obwohl er ein anderes Verfahren als ich zu seiner Isolierung anwendete, hatte er augenscheinlich dieselbe Substanz in Händen. Der Gehalt an Phosphor betrug 0,5%, dieselbe Zahl, die ich fand. Bei der Zerlegung des Nukleinanteiles des Moleküles erhielt er Guanin, Adenin, kleine Mengen Xanthin, aber kein Hypoxanthin.

Später dehnte ich in Gemeinschaft mit T. G. Brodie (26) diese Untersuchungen 1. auf das Nervengewebe der Kaltblüter und Vögel und 2. auf die peripheren Nerven aus.

Vor der Besprechung dieser Resultate ist es jedoch hier am Platze, kurz einige Versuche einzuschieben, die vorher von Brodie zusammen mit Richardson (15) ausgeführt wurden, die sich auf das mit den Nerven so innig verbundene Gewebe, nämlich den Muskel beziehen. In der Geschichte der Nerven-Physiologie war es häufig der Fall, dass eine Untersuchung des Muskels den Schlüssel zur Aufklärung von Nerven-Problemen lieferte. So hat es sich auch hier erwiesen.

Wird ein Muskel allmählich erwärmt, so wird er bei einer bestimmten Temperatur abgetötet und verliert seine Reizbarkeit. Zur selben Zeit zieht er sich bleibend zusammen. Dieses Phänomen ist als Wärmestarre bekannt und wird hervorgerufen durch die Gerinnung der Eiweisssubstanzen des Muskels. Eine graphische Registrierung dieser Verkürzung zeigt, dass sie nicht plötzlich stattfindet, sondern stufenweise, und dass die verschiedenen Stufen mit den Gerinnungstemperaturen der verschiedenen Eiweissstoffe übereinstimmen, welche sich durch das Verfahren der fraktionierten Wärmegerinnung aus einem Salzwasserauszug des Muskelgewebes abtrennen lassen. Im Säugetiermuskel erfolgt die erste Verkürzung bei 47—50°, der Gerinnungstemperatur des Para-Myosinogens (v. Fürths [13] Myosin) und die zweite bei 56—58°, der Gerinnungstemperatur des Myosinogens (v. Fürths [13] Myogen). Dies wird durch die folgende Kurve gut zur Anschauung gebracht (Fig. 1).

Untersuchen wir jedoch die Kurve des Muskels eines Kaltblüters, z. B. des Frosches, so lassen sich drei anstatt der zwei Verkürzungsstufen beobachten, welche ungefähr bei 40°, 47° und 56° eintreten. Dies stimmt genau überein mit den Tatsachen, die sich aus der Untersuchung des Muskelplasmas

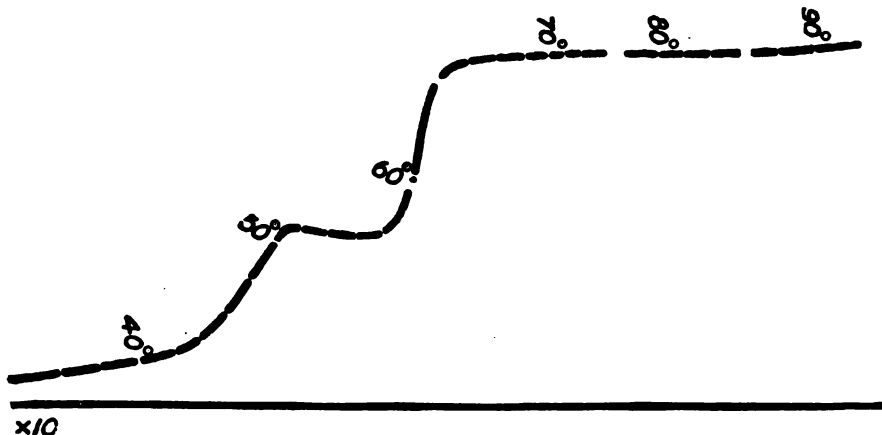


Fig. 1.

Diese Kurve wurde erhalten, indem ein, von einem Spiegel reflektiertes Lichtbündel auf eine langsam fortbewegte photographische Platte fiel. Der Spiegel war in Verbindung mit dem Muskel und wurde durch die Kontraktion des letzteren in seiner Lage verändert. Die Lücken in der Kurve wurden durch das Schliessen des Verschlusses nach jedem Anstieg der Temperatur um 2° hervorgerufen. Die Kurve stellt die Wärmestarre-Kurve eines frischen Gastrocnemius einer Maus dar. Gesamtdauer des Versuches 40 Minuten. Anfangslänge des Muskels 13 mm. Betrag der ersten Verkürzung 1,7 mm, der zweiten 1,4 mm. Vergrößerung 10 (Brodie und Richardson).

oder der Salzwasserauszüge des Muskelgewebes ergeben. Das Muskelplasma der Kaltblüter enthält einen weiteren Eiweissstoff, welchen v. Fürth (13) lösliches Myogen-Fibrin genannt hat, und da dieses bei ungefähr 40° gerinnt, so erklärt sich die erste Stufe der Verkürzung.

Das lösliche Myogen-Fibrin tritt in dem Warmblüter-Muskel als Zwischenstufe bei der Totenstarre auf. In dem Kaltblüter-Muskel scheint es entweder präformiert vorzukommen oder es ist ein anderer Eiweissstoff vorhanden, der ihm in seiner niedrigen Gerinnungstemperatur ähnelt.

Jedermann, der mit der Bestimmung der Gerinnungstemperatur löslicher Eiweissstoffe einigermaßen vertraut ist, kennt das Auftreten einer Opaleszenz, welche allmählich zunimmt und einige Grade unterhalb der Temperatur liegt, bei welcher sichtbare Flockenbildung eintritt. Ähnliches lässt sich bei den Versuchen der Wärmestarre bemerken. Obwohl die Gerinnungstemperatur des ersten Eiweissstoffes der Froschmuskeln gewöhnlich zu 40° oder in der Nähe angegeben wird, lässt sich eine Verkürzung vor dieser Temperatur beobachten, die dem Opaleszenzstadium entspricht. Dies geht aus der folgenden Aufzeichnung eines Frosch-Sartorius hervor (Fig. 2).

Die Verkürzung beginnt tatsächlich bei 35°. Ein wirklicher Unterschied zwischen den zwei Stufen der Wärmegerinnung besteht jedoch nicht; die

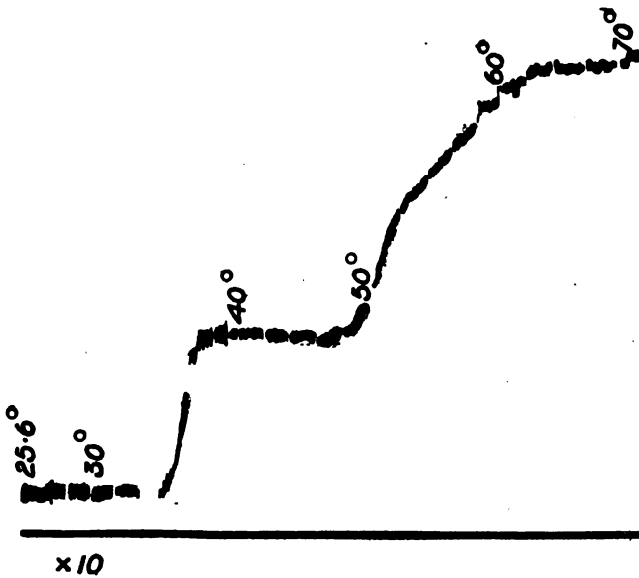


Fig. 2.

Kurve (erhalten wie in Fig. 1) eines Frosch-Sartorius, der vorher 65 Minuten lang auf 34° erwärmt war. Reizbarkeit noch vorhanden; er wurde gestreckt und obige Kurve aufgezeichnet. Die Verkürzung, welche bei 35° beginnt, ist gewöhnlich viel kleiner als die eines frischen Muskels. Die zweite Verkürzung, welche bei 47—48° beginnt, ist markanter als bei einem frischen Muskel wegen der vorausgegangenen Streckung. Infolge der starken Verkürzung während der zwei ersten Stufen ist die dritte und letzte bei 56—58° nicht so gut wahrzunehmen (Brodie und Richardson).

eine geht unmerklich in die andere über. Hewlett (16) drückt dies sehr gut in folgender Erklärung aus:

„In einer wässrigen Eiweisslösung, selbst einer konzentrierten, sind verhältnismässig wenige Moleküle des Eiweisskörpers vorhanden. Die Temperatur der Lösung repräsentiert die Durchschnittsenergie aller Moleküle. Wenn Opaleszenz eintritt, können wir annehmen, dass die Veränderungen, welche lösliches in koaguliertes Eiweiss verwandeln, nur in einigen Eiweissmolekülen stattfinden, nämlich in denjenigen, die eine grössere Geschwindigkeit erlangt haben als die durchschnittlich vorhandene. Durch die unregelmässigen Zusammenstösse der Moleküle befindet sich ihre Energie oder Geschwindigkeit in beständigem Wechsel, und mit der Zeit wird jedes Eiweissmolekül die für eine Gerinnung nötige Geschwindigkeit erlangen. Je verdünnter die Lösung, um so länger wird dies dauern, und auf jeden Fall muss der Vorgang ein langsamer sein wegen der verhältnismässig kleinen Anzahl von Eiweissmolekülen. Bei Erhöhung der Temperatur um einen oder zwei Grad wird die Anzahl von Molekülen, welche zu einer

bestimmten Zeit die zur Gerinnung nötige Geschwindigkeit erlangt haben, bedeutend vermehrt und die Gerinnung tritt schneller ein. Nun sind Flocken nur Ansammlungen von kleinen Partikeln, und diese wieder Ansammlungen von Molekülen; wenn sich nun die Partikel rascher bilden, erscheinen bald Flocken, wie dies der Fall ist, wenn die Temperatur über die der Opaleszenz erhöht wird. Wird dagegen die Temperatur der Opaleszenz konstant beibehalten, so bilden sich die Partikelchen sehr langsam, und es dauert lange ehe Flocken sichtbar werden.“

Bei Versuchen über Wärmestarre erfolgt die Gerinnung auch allmählich und nicht plötzlich, und wenn wir uns der Tatsache bewusst bleiben, dass die kontraktile Substanz der Muskeln ein halbflüssiges Material ist, lässt sich Hewletts Erklärung auch sofort auf dieselbe anwenden.

Die Temperatur, bei der die Bildung von Flocken wahrnehmbar ist, wenn eine Lösung von löslichem Myogen-Fibrin auf die gewöhnliche, etwas rasche Weise erhitzt wird, beträgt 40° , aber Brodie und Richardson fanden, dass dieser Eiweisskörper in Salzwasserauszügen von Froschmuskeln vollständig bei $34,5^{\circ}$ zum Gerinnen gebracht werden kann, vorausgesetzt, dass die Temperatur genügend lange auf diesem Punkt gehalten wird. Dementsprechend zeigten sie bei dem Versuch über Wärmestarre, dass die erste Stufe der Verkürzung bei einer Temperatur von 35° ihr Ende erreicht, wenn diese Temperatur genügend lange eingehalten wird.

Die Resultate von Brodie und Richardson wurden bestätigt und auf verschiedene Arten von Muskeln ausgedehnt von Vernon (17), S. Vincent (18), Simin (103) u. a. Alle stimmen darin überein, dass die Methode beweist, dass das, was man in einem Salzwasserextrakt von Muskeln oder in dem Muskelpresssaft findet, tatsächlich dem in dem intakten Muskel Vorhandenen entspricht.

Eine andere interessante Frage lässt sich gelegentlich Brodies Arbeit über Wärmestarre stellen, nämlich welche Temperatur nötig sei, um die Reizbarkeit des Muskels zu vernichten. Die Antwort ist, dass die Muskeln ihre Reizbarkeit bei der ersten Stufe der Verkürzung verlieren. Wir sehen also, dass wenn einer der Muskeleiweissstoffe gerinnt, die lebende Substanz als solche vernichtet wird. Es ist daher unbestreitbar, dass die Muskeleiweissstoffe tatsächlich nicht voneinander unabhängig sind, obwohl die Annahme von getrennten Einheiten bequem und von manchen Gesichtspunkten aus lehrreich und nötig ist. Die Einheit ist das Protoplasma, und sobald einer seiner wesentlichen Bestandteile vernichtet wird, hört das Protoplasma als solches auf zu existieren.

Dies ist eine vom praktischen Standpunkt aus wichtige Erwägung und auch von Interesse für die vergleichende Physiologie. Sie liefert den Beweis, dass die verschiedenen Arten von Organismen ihrer Umgebung angepasst sind.

Frösche werden schneller durch höhere Temperatur getötet als warmblütige Tiere, einfach weil ihr lebendes Gewebe einen Eiweissstoff enthält, der so leicht unter dem Einfluss von Wärme gerinnt. Wenn der Mensch Froschmuskeln besäße und seine Normal-Temperatur von 37° erhalten bliebe, so ist es offenbar, dass er nicht lange leben würde. Andererseits hat ein Vogel eine viel höhere Normal-Temperatur als der Mensch, nämlich ungefähr 42°, gefährlich nahe der Gerinnungstemperatur des Para-Myosinogens, aber bei dem Vogel tritt Wärmerstarre erst bei 53° ein. Hier haben wir ein weiteres Beispiel biologischer Anpassung.

Bisher haben wir uns nur mit dem Muskel beschäftigt. Brodie und ich, wir stellten uns die Frage, ob das gleiche auch für andere Gewebe zutrifft. In bezug auf das Gewebe, mit dem wir uns in diesem Artikel beschäftigen, nämlich den Nerven, möchte ich diese Frage etwas ausführlicher beantworten. Eine neuere Arbeit von N. H. Alcock (19) gab den Anlass zu dieser Untersuchung. Er zeigte, dass die Wirkung von Wärme auf einen Nerven seine Reaktionsfähigkeit auf elektrische Reizung aufhebt und dass die Temperatur, welche nötig ist, um dieses „Lebenszeichen“ zum Verschwinden zu bringen, bei den verschiedenen Tierklassen variiert. Die Temperatur des Auslöschungspunktes bei Säugetieren stimmt genau mit der Gerinnungstemperatur des niedrigst gerinnbaren Eiweissstoffes in dem Salzwasserauszug des Nervengewebes überein. Die folgende Tabelle ist eine Erweiterung der von Alcock gegebenen.

	Frosch ° C	Säugetier ° C	Vogel ° C
Niedrigste Gerinnungstemperatur des Eiweisses im Nervengewebe (Halliburton [10])	—	47	—
Auslöschung der elektrischen Reizbarkeit (Alcock [19]) . .	40	48—49	53
Auslöschung des elektrotonischen Stromes (Waller [20]) . .	40	—	—
Aufhebung der Leitungsfähigkeit des Nerven (Howell [21])	41	—	—
Verlust der Erregbarkeit von Ganglienzellen (Eve [22]) . .	—	46—49	—

Alcock sagt weiter: „Der Schluss scheint berechtigt, dass der Verlust der Reizbarkeit der Nerven bedingt wird durch die Gerinnung der Eiweissstoffe, welche ihn zusammensetzen, und ich wage vorauszusagen, dass man bei der Untersuchung der Eiweissstoffe des Frosch-Nervensystems einen solchen finden wird, der bei 40° gerinnt, und dass die bei 40° und 47° gerinnenden Eiweissstoffe in den Nerven des Vogels fehlen.“

Die Wahrscheinlichkeit, dass dies der Fall ist, steigt, wenn man die in bezug auf den Muskel schon bekannten Tatsachen in Erwägung zieht, welche wir der Bequemlichkeit halber nochmals in einer Tabelle zusammenstellen:

	Frosch ° C	Säugetier ° C	Vogel ° C
Niedrigste Gerinnungstemperatur des Eiweisses der willkürlichen Muskeln (Halliburton [23])	—	47	—
Niedrigste Gerinnungstemperatur des Eiweisses der willkürlichen Muskeln (v. Fürth)	40	47	—
Erste Stufe der Wärmerstarre willkürlicher Muskeln (Brodie und Richardson [15])	35—40	47	—
Wärmerstarre im willkürlichen Muskel beginnt (Kühne [24])	37—40	49	53
Erregbarkeit im willkürlichen Muskel aufgehoben (Brodie und Richardson [15])	35—40	47	—

Wenn Alcocks Voraussagung, wie wir zu zeigen hoffen, richtig ist, haben wir ein weiteres Beispiel der Anpassung der Gewebe-Eiweissstoffe verschiedener Tiere in bezug auf ihre normale Körpertemperatur und auf die Erhöhung der Temperatur, welcher sie ohne Gefahr ausgesetzt werden können. Die Methoden, welche wir anwandten, sind die beiden hauptsächlich bei der Untersuchung von Muskeln benutzten, nämlich erstens eine Untersuchung der Salzwasserauszüge durch fraktionierte Wärmegerinnung und zweitens das Studium der Kontraktion, die in Nerven stattfindet, wenn sie erwärmt werden.

Wärmegerinnung der Auszüge von Nervengewebe.

Wir haben schon früher gesehen, dass sich drei Eiweissstoffe durch Wärmegerinnung in Säugetier-Nervengewebsauszügen abtrennen lassen.

1. Neuro-Globulin α (Gerinnungspunkt 47° C).
2. Ein Nukleo-Proteid (Gerinnungspunkt 56° C).
3. Neuro-Globulin β (Gerinnungspunkt 70—75° C).

Der interessanteste Eiweisskörper ist der erste dieser Liste. Die Temperatur, bei welcher er gerinnt, ist auf 47° C angegeben, weil er bei dieser Temperatur niedergeschlagen wird, wenn das Wasserbad auf die gewöhnliche rasche Weise erhitzt wird. Es ist jedoch wohl bekannt, dass eine Eiweisslösung schon einige Grade vor der Flockenbildung opaleszent wird. Wie Hewlett zeigte, sind Opaleszenz und Flockenbildung keine distinkte Phänomene, und wenn die Temperatur lange genug unterhalb des Punktes gehalten wird, so tritt nicht nur Opaleszenz, sondern auch Flockenbildung ein. So ist es auch der Fall mit Neuro-Globulin α . Mott und Halliburton (25) zeigten, dass bei Versuchen am Säugetier-Gehirn (Katze und Mensch) die niedrige Temperatur von 42° vollständige Gerinnung dieses Eiweissstoffes bewirkte, vorausgesetzt, dass sich die Erwärmung auf mehrere Stunden erstreckte. Sie stellten die Hypothese auf, dass die physikalisch-chemische Todesursache bei Hyperpyrexie auf der Gerinnung des Zell-Globulins beruht:

Die zur Gerinnung des Eiweisskörpers mit dem niedrigsten Gerinnungspunkt nötige Temperatur zerstört, wie bei dem Muskel, die Lebensfähigkeit des Zellprotoplasmas, und Änderungen in den Nervenzellen können histologisch durch die Methylenblaureaktion nachgewiesen werden. Wenn man die grosse Verbreitung des Zell-Globulins bedenkt, erscheint es wahrscheinlich, dass die meisten anderen Körperzellen in entsprechender Weise durch höhere Temperatur beeinflusst werden.

Die für Kaltblüter tödliche Temperatur ist viel niedriger als die zum Tod eines Säugetieres nötige; andererseits haben Vögel eine Normaltemperatur von 42° , eine Temperatur, die hohes Fieber bei einem Säugetier anzeigen würde. Ist deshalb die Hypothese von Mott und Halliburton (25) betreffs des Todes durch Hyperpyrexie korrekt, so muss sich zeigen lassen, dass das Gewebe eines Tieres wie des Frosches einen Eiweissstoff enthält, der bei einer niedrigeren Temperatur gerinnt und dass das Gewebe der Vögel Eiweissstoffe enthält, welche nicht gerinnen, bevor eine höhere Temperatur erreicht ist. Dies ist für die Muskeln schon bewiesen worden und wir wollen nun zeigen, dass es auch bei dem Nervengewebe der Fall ist.

Wir wollen die Versuche am Vogel zuerst besprechen (Brodie und Halliburton [26]). Das Gehirn und Rückenmark von Tauben wurde entfernt, mit Glaspulver und physiologischer Kochsalzlösung verrieben und filtriert. Das Filtrat wurde dem gewöhnlichen Verfahren zur Bestimmung der Wärmegerinnung unterworfen. Die Flüssigkeit war alkalisch und opaleszierend. Ohne Säurezusatz verstärkte sich die Opaleszenz bei ungefähr 50°C , Flocken schieden sich langsam bei 54° — 55° aus. Wurde eine Spur Essigsäure hinzugefügt, um die Alkaleszenz abzustumpfen, so erfolgte die Flockenbildung einen oder zwei Grade früher, und wenn genügend Säure vorhanden war, um die Flüssigkeit gerade sauer gegen Lackmus zu machen, schieden sich Flocken bei 50° — 51°C aus. Beim Erwärmen des Filtrates hiervon erfolgte weitere Flockenbildung bei 58° — 60° und eine dritte bei 75° — 77°C .

Die Versuche an dem Froschgehirn wurden auf dieselbe Weise ausgeführt, und die Temperaturen, bei welchen sukzessive Niederschläge auftraten, waren 39° — 40° , 47° , 59° — 60° und 72°C .

Die Resultate unserer Wärmegerinnungs-Versuche zeigen, dass bei den Säugetieren und den Vögeln drei Eiweissstoffe im Nervengewebe vorhanden sind, deren Gerinnungstemperaturen bei den Vögeln einige Grade höher liegen. Bei dem Frosche ist, wie beim Muskel, ein weiterer Eiweissstoff vorhanden, der bei ungefähr 40° gerinnt.

Die Resultate sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

	1. Eiweissstoff ° C	2. Eiweissstoff ° C	3. Eiweissstoff ° C	4. Eiweissstoff ° C
Frosch	39—40	47	59—60	72
Säugetier	abwesend	47	56	70—75
Vogel	abwesend	50—53	58—60	75—77

In jedem Falle vermehrt sich die Opaleszenz einige Grade vor den angegebenen Temperaturen.

Versuche über die Wärmestarre von Nerven.

Dieser haben wir unsere grösste Aufmerksamkeit gewidmet, denn wir sind der Ansicht, dass die Methode absolut zuverlässige Resultate gibt und wir so in der Lage sind die Wärmegerinnungstemperaturen solch kleiner Versuchsobjekte wie der Nerven zu bestimmen.

In ihren Versuchen über die Wärmestarre hielten es Brodie und Richardson für notwendig die Frage zu besprechen, ob Wärmekontraktion ein von der gewöhnlichen Kontraktion des Muskels verschiedener Vorgang ist. In dem Falle eines nicht kontraktile Gewebes wie des Nerven ist eine solche Diskussion unnötig. Überdies zeigten Brodie und Richardson, dass ein anderes nicht kontraktiles Gewebe, die Sehnen, sich verkürzen, wenn sie auf eine Temperatur gerade über 60° erwärmt werden¹⁾. Es erscheint als allgemeine Regel, dass in Geweben, in welchen die Gewebselemente in der Längsrichtung gelagert sind, die Gerinnung ihres Eiweisses eine Zusammenziehung bewirkt, gleichviel ob diese durch Wärme oder durch Anwendung von chemischen Reagentien wie Rhodankalium hervorgerufen wird²⁾. Die genaue Übereinstimmung zwischen den Resultaten der stufenweisen Wärmestarre und den aufeinander folgenden Niederschlägen in Salzwasserauszügen liefert einen entscheidenden Beweis für die beiden Phänomenen zukommende gleiche Ursache.

Die Verkürzung ist sehr markant, die Endlänge eines Froschnerven nach der Vollendung der Wärmekontraktion beträgt ungefähr die Hälfte der ursprünglichen Länge. Schon ein sehr kleiner Widerstand verhindert jedoch die Verkürzung des Nerven.

Wir erhielten regelmässig die besten Resultate mit Froschnerven. Wir hielten es zuerst für wahrscheinlich, dass die grössere Menge Bindegewebe in den Säugetier- und Vogelnerven die deutliche Beobachtung der Verkürzung des Nervenmaterials verhindere. Wir verwandten daher von Säugetieren und Vögeln Nerven junger Tiere, bei welchen das Bindegewebe nicht so widerstandsfähig ist.

¹⁾ Hermann (27) gibt eine etwas höhere Temperatur an, 65° C.

²⁾ Kühne (28). Diese Beobachtung an Muskeln wurde von Brodie und Richardson bestätigt.

Zuerst benutzten wir denselben Apparat wie Brodie und Richardson bei ihrer Arbeit über den Muskel. Wir waren enttäuscht, als wir überhaupt keine Resultate mit Nerven erhielten. Es zeigte sich jedoch in der Folge, dass der Grund hierfür nur in dem zu grossen Widerstand des Apparates lag, den der Nerv nicht überwinden konnte. Wir erhielten jedoch Verkürzung, wenn wir grössere Versuchsobjekte wie das Rückenmark anwandten. Aber selbst da erhielten wir manchmal an Stelle der erwarteten Verkürzung eine Verlängerung bei der kritischen Temperatur. Brodie und Richardson fanden dasselbe bei der Anwendung sehr schwacher Muskeln; wenn der Widerstand zu gross war, trat Verlängerung statt der Verkürzung ein. In einem unserer ersten Versuche über das Rückenmark hatten wir ein kleines Gewicht an einem der Hebel angebracht, um das Rückenmark gespannt zu halten; Verlängerung trat bei einer bestimmten Temperatur ein; wir entfernten das Gewicht und an Stelle der Verlängerung trat Verkürzung. Wurde das Gewicht wieder angebracht, so trat wieder Verlängerung ein. Diese Beobachtung bewies uns die Notwendigkeit, die Belastung des Apparates zu verringern. Zuletzt konstruierten wir einen Apparat, der zuverlässige Resultate gab, welche sich genau registrieren liessen.

Er besteht aus einem Trog, der Quecksilber enthält, überschichtet mit physiologischer Kochsalzlösung. An beiden Enden des Nerven werden Ligaturen befestigt und Metallhaken hindurch gesteckt, genau innerhalb der Knoten: ein Haken wird dann an dem einen Ende des Troges eingehängt, und der Nerv liegt horizontal in der Salzlösung auf der Oberfläche des Quecksilbers; der Haken an dem anderen Ende ist verbunden mit einem vertikalen Aluminiumdraht, der an einer horizontalen Achse befestigt ist, welche einen kleinen Spiegel trägt; dieser reflektiert ein Lichtbündel auf einen Schirm, der in Zentimeter und Millimeter geteilt ist. Der Trog befindet sich in einem Wasserbad, das sorgfältig angewärmt wird. Durch die Verkürzung des Nerven wird das untere Ende des Aluminiumdrahtes angezogen, der Spiegel rotiert und das Lichtbündel bewegt sich abwärts auf dem Schirm. Ein Beobachter ruft nach jeder Minute die Temperatur aus, die von einem empfindlichen Thermometer in dem Quecksilbertroge angegeben wird, der andere Beobachter notiert die Zeit, Temperatur und die Stellung des Lichtbündels auf dem Schirm. Die angewandte Vergrösserung war ungefähr 40fach, so dass jedem Zentimeter der Bewegung des Lichtbündels auf dem Schirm ungefähr 0,25 mm Verkürzung in dem Nerven entspricht.

Fig. 3 zeigt die aus einer typischen Reihe von Beobachtungen konstruierte Kurve eines N. ischiadicus des Frosches, 15 mm lang.

Wir sehen, dass die Verkürzung langsam bei 36° C beginnt. Die Temperatur wurde auf etwas über 40° erhöht, um den Gerinnungsprozess zu beschleunigen, und der Gesamtbetrag der ersten Verkürzung war 1,8 cm auf der Skala. Dies ist das durchschnittliche Resultat mit einem kurzen Stück Nerven.

Die Temperatur wurde dann erhöht, aber die Länge des Nerven blieb konstant, bis 46°C erreicht wurde, wo er sich abermals verkürzte. Die Temperatur wurde bis gerade über 50°C gesteigert, und in fünf Minuten bewegte sich der Lichtpunkt auf dem Schirm bis zum Grade 14. Die Temperatur wurde auf diesem Punkte einige Minuten länger erhalten und der Lichtpunkt blieb zuletzt bei 15,3 cm stehen. Diese zweite Verkürzung war gewöhnlich die grösste. Dann wurde die Temperatur wieder erhöht, und die dritte Verkürzung begann bei 57°C und der Lichtpunkt stieg bis 18 cm. Die Verkürzung des Bindegewebes erklärt die weitere Bewegung von 6 cm. Diese ist ziemlich hoch für einen Froschnerven, sie beträgt selten mehr als 2 cm.

Unser nächstes Beispiel nehmen wir auch von dem Frosche. In diesem Versuche erhöhten wir die Temperatur auf 75°C , um zu bestimmen, ob der

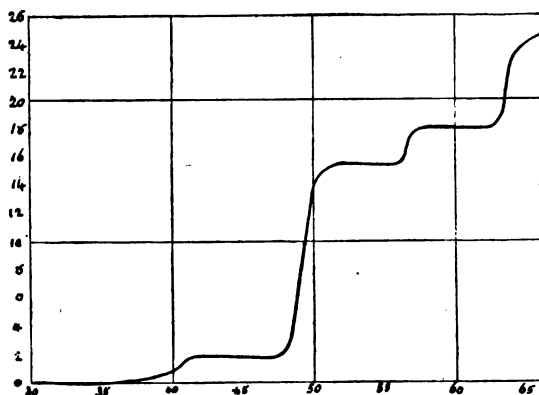


Fig. 3.

Frosch-Ischiadicus. Abszisse = Temperatur. Ordinate = cm Bewegung des Lichtbündels.

vierte Eiweisskörper der Salzwasserauszüge, der bei ungefähr dieser Temperatur gerinnt, auch mit der Wärme-Verkürzungsmethode nachgewiesen werden kann. Dies ist ein vollkommen ausführbarer Versuch, da die Bindegewebe-Verkürzung bei 63° , welche eine so bedeutende Rolle bei dem Säugetier- und Vogelnerven spielt, unbedeutend bei dem Frosche ist. Das Resultat zeigt, dass es vollkommen möglich ist, diesen Eiweissstoff mit dieser Methode zu finden.

Wir geben den Ausschlag des Lichtpunktes entsprechend jeder Stufe der Wärmestarre an:

1. Stufe	1,3 cm	$36-42^{\circ}\text{C}$
2. "	25,5 "	$46-51^{\circ}\text{C}$
3. "	1,2 "	$56-60^{\circ}\text{C}$
4. "	1,5 "	$63-65^{\circ}\text{C}$ (Bindegewebe)
5. "	10,5 "	$70-75^{\circ}\text{C}$ (dem 4. Eiweisskörper entsprechend)
Total-Ausschlag	40,0 "	entsprechend einer Totalverkürzung des Nerven um 10 mm.

Dieses Resultat ist graphisch in Fig. 4 dargestellt.

Versuche mit dem Rückenmark des Frosches gaben Verkürzungen bei Temperaturen, die denen beim Nerven genau entsprachen.

Bei näherer Untersuchung der Kurven sieht man, dass jede Verkürzung langsam beginnt, dann kräftig wird und endlich wieder abnimmt. Der kleine Betrag der Verkürzung im Anfange entspricht zweifellos dem Stadium der

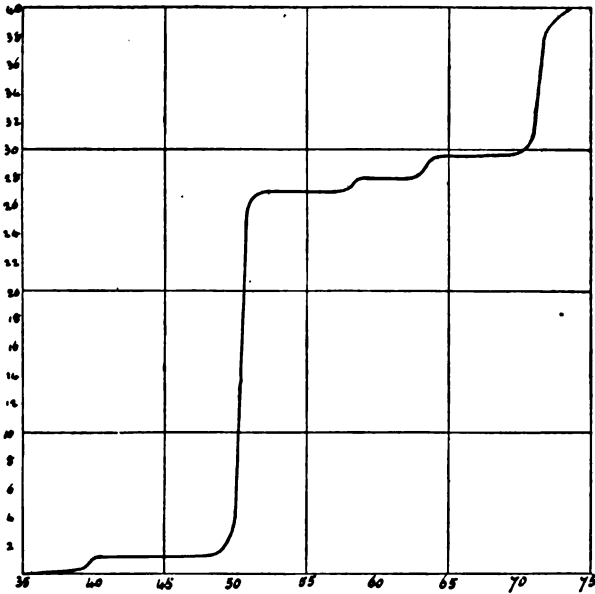


Fig. 4.

Frosch-Ischiadicus. Ordinaten und Abszissen wie in Fig. 3. Ursprüngliche Länge 27 mm. Endlänge 17 mm.

Opaleszenz bei der Wärmegerinnung. So beginnt die erste kräftige Stufe nicht bei 40°, sondern eigentlich bei 35–36° C.

Froschnerven, die Wärmestarre erlitten haben, werden äusserst brüchig und zerfallen zwischen den Fingern, wenn man sie anfasst.

Wir wollen nun zwei charakteristische Versuche beim Säugetiere besprechen. Das eine Resultat ist in Tabellenform, das andere in einer Kurve angegeben.

N. ischiadicus eines jungen Kaninchens.

Zeit	Temperatur in ° C	Lichtpunkt bei	Zeit	Temperatur in ° C	Lichtpunkt bei
h m			h m		
3 28	25	0	4 7	50	5,8
3 36	36	0	4 12	51	7,5
3 56	40	0	4 13	50,4	8,2
3 57	42	0,2	4 15	53	8,2
3 58	44	1,0	4 16	54	8,3
3 59	46	2,0	4 17	56,4	11,0
4 0	48	3,5	4 18	57,4	15,0
4 3	50	4,6			

Über diesen Punkt hinaus trat keine Verkürzung mehr ein, bis die Temperatur auf 63° erhöht wurde, wo eine ausgedehnte Verkürzung, welche wir dem Bindegewebe zuschreiben, den Lichtpunkt weitere 30 cm herunterbewegte. Über diesen Punkt hinaus hielten wir es für zwecklos den Versuch fortzusetzen.

Wir sehen aus diesem Versuche, was immer der Fall bei allen Versuchen an Säugetiernerven (Kaninchen und Katze) war, dass die erste Verkürzung energisch bei $47\text{--}50^{\circ}$ C erfolgte und die zweite bei $56\text{--}58^{\circ}$: in jedem Fall ist eine kleine vorläufige Verkürzung unterhalb dieser Temperaturen zu bemerken, welche dem Stadium der Opaleszenz entspricht, die bei der Erwärmung des Salzwasserauszuges auftritt. Die Übereinstimmung dieser

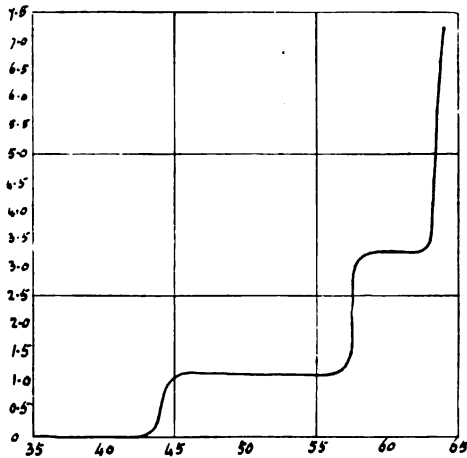


Fig. 5.

Kaninchen, *N. splanchnicus*. Die Temperaturen sind auf der Abszisse verzeichnet, die Stellung des Lichtpunktes auf der Ordinate, wobei jeder Teilstrich, entsprechend cm auf dem Schirm, in grösserem Massstabe als in Fig. 3 und 4 gezeichnet ist.

Stufen in der Verkürzung mit den Gerinnungstemperaturen der Eiweisskörper in Salzwasserauszügen ist ebenso deutlich wie beim Frosch.

Im Gegensatz zu einem Froschnerven, am Ende der Wärmestarre, ist die Totalverkürzung geringer, und der Nerv, anstatt brüchig zu sein, ist zähe und elastisch.

Genau ähnliche Resultate wurden mit Stücken von Kaninchen-Rückenmark erhalten.

Der andere Versuch, dessen Resultat wir in der Form einer Kurve (Fig. 5) wiedergeben, wurde mit dem *N. splanchnicus* des Kaninchens ausgeführt. Die Vorgänge sind genau dieselben, wie in den Medullanerven desselben Tieres.

Nach Beendigung der Wärmestarre war wiederum der Nerv zähe und elastisch.

Wir gehen nun zu unseren Resultaten an Vogel-(Tauben-)Nerven über. Hier war die tatsächliche Ausdehnung geringer, und nur dadurch, dass wir die Nerven ganz junger Tiere nahmen, konnten wir überhaupt Resultate erhalten. Wir wählen daher als illustrierenden Versuch einen mit dem Rückenmark ausgeführten, wo der Betrag der Bewegung grösser ist. Unsere Resultate mit den Nerven waren jedoch, in bezug auf die Temperaturen der verschiedenen Stufen, genau dieselben. Nach der Wärmestarre sind sie zähe und elastisch wie Säugetiernerven. Die aus unseren Zahlen konstruierte Kurve ist in Fig. 6 wiedergegeben.

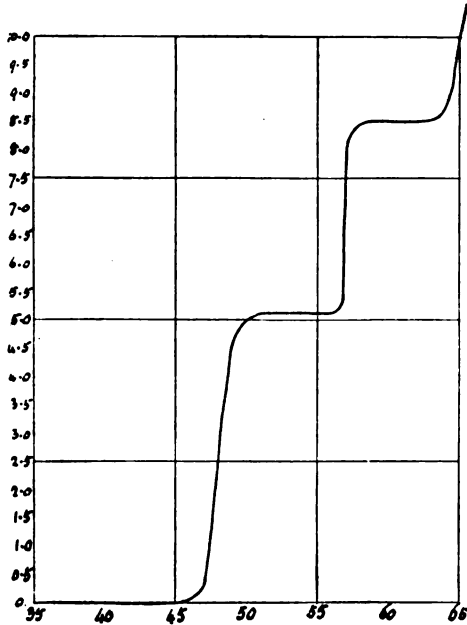


Fig. 6.

Rückenmark einer Taube. Der Massstab ist der gleiche wie in Fig. 5.

Die erste Stufe beginnt zwischen 46° und 47° C. Die Bewegung wird energischer einige Grade höher, und als die Temperatur einige Zeit gerade über 53° gehalten wurde, bewegte sich der Punkt um 5,1 cm abwärts. Er bleibt dann stehen bis die Temperatur fast 56° erreicht, wo er wieder langsam zu fallen anfängt. Mit dem Anstieg der Temperatur bewegt er sich rascher besonders bei 59° — 60° C. Die Gesamtbewegung, die der zweiten Verkürzung entspricht, ist nicht so gross wie die erste. Die Endstufe bei 63° — 64° ist die gewöhnliche Bindegewebeverkürzung.

Wir wollen nun unsere Resultate über die Wärmegerinnung von Nerven-Auszügen denen über Wärme-Kontraktion des Nerven- und Rückenmarks gegenüberstellen. In der folgenden Tabelle, ist die erst angegebene Temperatur die, bei der die Opaleszenz in den Auszügen sich vermehrt, die zweite

bei der Flocken sich rasch bilden. In einzelnen Fällen, besonders bei denjenigen Eiweissstoffen, welche bei höheren Temperaturen gerinnen, ist es nicht immer leicht zwischen den zwei Stufen zu unterscheiden.

Fraktionierte Wärmegerinnung von Auszügen.

	1. Eiweisskörper ° C	2. Eiweisskörper ° C	3. Eiweisskörper ° C	4. Eiweisskörper ° C
Frosch	35—40	44—47	57—60	70—72
		1. Eiweisskörper	2. Eiweisskörper	3. Eiweisskörper
Säugetier		44—47	56—58	70—75
Vogel		48—53	58—60	75—77

In der nächsten Tabelle ist die erste Temperaturziffer in jedem Falle die, bei der Kontraktion langsam beginnt (entsprechend dem Opaleszenzstadium); die zweite die, bei der Kontraktion schnell und ausgiebig eintritt.

Wärme-Verkürzung von Nerv und Rückenmark.

	1. Stufe ° C	2. Stufe ° C	3. Stufe ° C	4. Stufe (Bindegewebe) ° C	5. Stufe (entsprechend dem 4. Eiweiss- körper) ° C
Frosch	35—41	46—49	56—60	62—63	70—75
		1. Stufe	2. Stufe	3. Stufe (Bindegewebe)	4. Stufe
Säugetier		43—49	56—58	62—63	} nicht unter- sucht
Vogel		47—53	56—60	63—64	

Vom biologischen Standpunkt aus ist augenscheinlich der erste Eiweisskörper der interessanteste, denn die Todestemperatur des Nerven ist, wie in Alcocks Arbeit bestimmt, die, bei der diese Eiweisssubstanz gerinnt. Alcocks Ziffern seien unseren in folgender Weise gegenübergestellt:

	Gerinnungspunkt des 1. Eiweisskörpers oder 1. Stufe der Wärmeverkürzung		
	Auslöschung der elektr. Erregbarkeit im Nerven (Alcock) ° C	Opaleszenz oder Beginn der Kontraktion ° C	Flockenbildung oder Kon- traktion ist deutlich ° C
Frosch	40	35	39—40
Säugetier	48—49	43—44	47—49
Vogel	53	47—48	53

Die Zahlen in der ersten und letzten Reihe sind fast identisch. Eine Betrachtung der Zahlen in der zweiten Reihe lässt uns vermuten, dass, wenn die Nerven in Alcocks Versuchen längere Zeit einige Grade unterhalb der Temperaturen, die er angibt, gehalten worden wären, er gefunden hätte, dass ihre elektrische Reizbarkeit aufgehört hätte bei der Temperatur, die wir

Opaleszenztemperatur nannten. Wie schon besprochen unterscheiden sich Opaleszenz und Flockenbildung nur um einige Grade.

Der bedeutende Unterschied im Betrag der Kontraktion während der Wärmestarre im Nerven des Frosches und Warmblüters, und der Unterschied, den wir anfangs der verschiedenen Menge der Bindegewebsumhüllung zuschrieben, führte uns zur Untersuchung mikroskopischer Präparate der Nerven dieser drei Klassen von Tieren. Sicherlich ist die Scheide beim N. ischiadicus der Kaninchen und Tauben etwas dicker als beim Frosche und die Menge des Endoneurium geringer bei dem letzteren Tier. Es ist jedoch etwas unsicher, ob dies genügt, um die grossen Unterschiede bei der Wärmestarre zu erklären; es ist wohl möglich, dass die Nervenfasern des Frosches weniger hoch entwickelte Protoplasma-Gebilde sind als die der Säugetiere und Vögel und so der Wirkung solcher Agentien, wie Wärme, welche Verkürzung in ihnen hervorrufen, leichter unterliegen. Es erscheint wahrscheinlicher, dass Unterschiede in der Scheide der Nervenfasern ihr verschiedenes Verhalten gegenüber dem Einfluss von Wärme erklären. Der Unterschied ihres physikalischen Zustandes (brüchig beim Frosch, zähe und elastisch beim Vogel und Säugetier) ist sicherlich sehr auffallend. Dass dieser Unterschied nicht durch die Gegenwart einer grösseren oder kleineren Menge von Bindegewebe erklärt werden kann, geht aus der Tatsache hervor, dass Sehnen nach der Erwärmung auf 63° so brüchig werden wie Froschnerven; überdies erreicht der Froschnerv schon das brüchige Stadium bei einer Temperatur, welche das Bindegewebe nicht beeinflusst (50° C).

Die allgemeinen Schlüsse welche sich aus unserer Arbeit ziehen lassen, sind die folgenden.

1. Erwärmung eines Nerven bewirkt bedeutende Verkürzung; dies ist besonders der Fall beim Froschnerven.
2. Das gleiche gilt für das Rückenmark.
3. Diese Verkürzung erfolgt wie beim Muskel stufenweise und die Temperaturen, bei welchen diese hintereinanderfolgenden Verkürzungen stattfinden, stimmen mit den Gerinnungstemperaturen der Eiweisskörper überein, welche in den Salzwasserauszügen des Nervengewebes enthalten sind.
4. Zur Erzielung dieser Resultate ist es von wesentlicher Bedeutung, dass der angewendete Apparat dem Zug des Nerven sehr geringen Widerstand entgegensetzt.
5. Die erste Stufe der Kontraktion ist von besonderem Interesse. Beim Frosch tritt sie ein bei 39°—40°, beim Säugetier bei 47°—49° und beim Vogel bei 50°—53°.
6. Eine kleine, langsame Kontraktion beginnt einige Grade unterhalb der soeben angegebenen. Dies stimmt mit dem Stadium der Opaleszenz überein, das bei allmählicher Erwärmung einer Eiweisslösung auftritt.

7. Die Temperatur der ersten Verkürzung beim Nerven oder Rückenmark stimmt genau mit der des Muskels überein.
8. Sie stimmt ferner mit der der Leber überein. Die Methode lässt sich auf Gewebe, wie die Leber anwenden, wo die histologischen Elemente keine Längsanordnung zeigen¹⁾.
9. Die Todestemperatur des Muskels ist die, bei der der erste Eiweissstoff gerinnt. Dasselbe gilt für das Nervengewebe. Reizbarkeit, Leitung und elektrischer Anschlag hören dann auf.
10. Diese Tatsachen deuten auf eine biologische Adaptation der Gewebs-eiweisskörper von Tieren in bezug auf ihre Normaltemperatur und auf die Erhöhung der Temperatur, der sie noch ohne Gefahr ausgesetzt werden können.

Nachdem unsere Arbeit abgeschlossen war, wurden wir durch Herrn Prof. Max Cremer, auf dem Internationalen Physiologen-Kongress in Brüssel, auf eine Abhandlung von Harless (29) aufmerksam gemacht, welche ungefähr vor einem halben Jahrhundert veröffentlicht wurde. Diese Abhandlung, welche sich nur mit dem Froschnerven beschäftigt, beschreibt den Einfluss wechselnder Temperaturen auf seine histologische Struktur, Reizbarkeit, Leitfähigkeit und physikalischen Eigenschaften. Mehrere unserer Schlüsse sind schliesslich nur eine Bestätigung der seinen. Unter den Wirkungen hoher Temperatur beschreibt er die Verkürzung als eine stufenweise und bemerkt ebenfalls den brüchigen Zustand der Nerven, wenn er bis über 50° erwärmt war. Er zeigt auch, dass bei der Belastung des Nerven die Ausdehnungsfähigkeit bei den kritischen Temperaturen steigt. Die Temperaturen, welche er für das Verschwinden der Reizbarkeit und für die stufenweise Verkürzung angibt, stimmen genau mit den unsrigen überein, der einzige Unterschied besteht darin, dass sie etwas höher als die unsrigen sind. Zur Erklärung dieses Unterschiedes möchten wir darauf hinweisen, dass seine Methode darin bestand, den Nerven in einem feuchten Luftraume zu erwärmen, während bei unseren Versuchen die Nerven in Flüssigkeit eingetaucht waren. Wir fanden einen ähnlichen Unterschied in dieser Beziehung bei Muskeln.

III. Stoffwechsel im Nervengewebe.

Die Feststellung der chemischen Zusammensetzung des Nervengewebes im toten Zustand ist eine ziemlich schwierige Aufgabe, aber verhältnismässig leicht im Vergleich zu dem Versuch, die Veränderungen während des Lebens zu bestimmen. Die chemischen Untersuchungen dieser Art sind noch in ihrem Anfangsstadium, aber wir werden bei diesen Untersuchungen in hohem Grade unterstützt durch die Versuche, welche die Natur für uns ausführt und welche wir „Krankheit“ nennen. Im pathologischen Zustande existiert nicht mehr dieses fein ausgeglichene Gleichgewicht zwischen Stoffaufbau und Stoffzerfall, welches den physiologischen Zustand charakterisiert, sondern der Stoffzerfall herrscht in der Regel vor, so dass wir in der Lage sind ihn festzuhalten.

¹⁾ In der Leber des Frosches ist, wie im Nerven und Muskel, ein besonderer Eiweissstoff, der bei ungefähr 40° gerinnt; dieser lässt sich nachweisen entweder in dem Salzwasser-auszug oder durch das Verfahren der Wärmeverkürzung in einem Leberstreifen.

Das Nervensystem wird öfters zu Lehr- und Illustrationszwecken mit einem telegraphischen System verglichen, das bis in jeden Teil des Landes dringt und zur Regulierung und Ordnung der verschiedenen Vorfälle dient, die sich dort ereignen. Mitteilungen fliegen nach und von den entfernten Gebieten und werden empfangen, eingeordnet oder ausgegeben von dem Zentralbureau, welches sich mit den Gruppen von Nervenzellen vergleichen lässt, welche wir Nervzentren nennen. In einem solchen telegraphischen System sind die Bureaus die am meisten beschäftigten Teile, und dort zeigt sich der Effekt der Tätigkeit in Form von Ermüdung der Angestellten, oder Abnützung der Instrumente. Die Drähte sind, um im Vergleiche fortzufahren, nur passive Vermittler, sie verändern sich nur wenig und zeigen keine Ermüdungssymptome.

Ebenso ist es im Nervensystem; die Zeichen der Tätigkeit finden sich in den Anfängen und Endigungen der Nervenfasern, den Zellen des Gehirns und Rückenmarks, und in den Endorganen, in Muskel und anderen peripheren Gebilden. Irgend welcher Beweis von Ermüdung in den mehr passiven Vermittlern, den Nervenfasern, ist sehr schwer zu entdecken. Dies fällt zusammen mit den Vorrichtungen der Gefäßversorgung solcher Teile. Die Nervzentren sind reichlich mit Blutgefäßen versehen, welche ihnen einen reichlichen Bedarf an Nährmaterial zuführen. Zerebrale Blutarmut ruft rasch pathologische Veränderungen in den Nervenzellen hervor (L. Hill [30]), und Tod tritt schnell darauf ein. Aber in dem Nerven sind die Blutgefäße verhältnismässig von wenig Bedeutung, und ein Nerv kann aus dem Körper entfernt werden und dazu gebracht werden noch viele Stunden nachher Tätigkeit zu zeigen, obwohl auch selbst hier, wie wir sehen werden, Sauerstoff nötig ist.

Das Sauerstoffbedürfnis und die Tatsache, dass er während der Tätigkeit des Gehirns nötig ist, lässt sich schlagend durch einen Versuch zeigen, den Hill mit Hilfe des Methylenblaus ausgeführt hat. Ehrlich hat zuerst gezeigt, dass eine Lösung dieses Farbstoffes in die Blutbahn eines Tieres injiziert, das Blut blau färbt, dagegen die Organe farblos lässt, besonders diejenigen, welche, wie die Drüsenorgane, in einem Zustand der Tätigkeit sich befinden. Werden die Organe aus dem Körper entfernt und der Wirkung von Sauerstoff ausgesetzt, so werden sie ebenfalls blau. Dies erklärt sich dadurch, dass der Sitz der Oxydation in den Geweben und nicht im Blute ist. (Neuere Arbeiten hierüber siehe bei C. A. Herter [31]). Obwohl Methylenblau seinen Sauerstoff fester hält als das Oxyhämoglobin, vermag doch das Gewebe den Sauerstoff herauszunehmen und ein farbloses Reduktionsprodukt zu bilden; aber nach der Entfernung der Gewebe aus dem Körper, wobei sie ihre mit dem Leben verknüpfte Gier für Sauerstoff verlieren, werden sie wieder blau unter Einwirkung der Atmosphäre.

Nun ist bei einem narkotisierten Tier das Gehirn untätig, und das Gehirn wie das Blut hat eine blaue Färbung. Wird jedoch ein Teil der Ge-

hirnoberfläche gereizt, so wird dieser Teil des Gehirns in Tätigkeit gesetzt, Sauerstoff wird aufgebraucht, und das Methylenblau wird reduziert. Wenn das Tier so tief narkotisiert ist, dass das Gehirn keinen Anstoss aussendet, so bleibt der gereizte Teil blau.

Bei jedem Untersuchungsplan über Veränderungen im Nerven, müssen wir uns leiten lassen durch die schon bekannten Tatsachen über das Gewebe, mit welchem er so nahe verknüpft ist, nämlich den Muskel.

Wenn ein Muskel tätig ist, sind seine Veränderungen zahlreich und leicht festzustellen. Mit blossem Auge kann man die Verkürzung sehen; das Mikroskop enthüllt uns Veränderungen in den ihn zusammensetzenden Elementen. Die Wärmeerzeugung ist so bedeutend, dass ein vorübergehendes Steigen der Temperatur selbst mit einem so rohen Instrument wie dem Thermometer festgestellt werden kann, obwohl für die feineren Änderungen der Temperatur kleiner Muskeln eine Wärmesäule nötig ist. In Begleitung dieser Kundgebungen einer Umwandlung von Energie zeigt uns das Galvanometer einen elektrischen Ausschlag; und die Grundlage aller anderen Veränderungen ist das plötzliche und massive Ansteigen seines chemischen Tonus.

Welch ein Kontrast, wenn wir uns zu dem Nervengewebe wenden. Im aktiven Zustand ist keine Veränderung sichtbar bei der stärksten Vergrösserung des Mikroskops; der Brechungsindex des Achsenzylinders bleibt unverändert (Grose [32]); die empfindlichste Wärmesäule lässt kein Ansteigen der Temperatur erkennen, und die chemischen Veränderungen, die vorgehen, lassen sich mehr durch indirekten als direkten Beweis erkennen. Die einzige Veränderung an einem isolierten Nerven, die sich durch physikalische Mittel nachweisen lässt, ist die elektrische Variation.

Die chemischen Veränderungen, die beim Tode eines Muskels auftreten, sind zum Teil eine Verstärkung derjenigen, welche in ihm während des Lebens im aktiven Zustand vor sich gehen. Dies leitet uns bei der Untersuchung der entsprechenden Tatsachen im Nerven. Rolleston (33) zeigte, dass beim Absterben des Nerven eine Temperaturerhöhung eintritt. Nun kann dies nur die Folge einer stärkeren chemischen Tätigkeit sein, von derselben Art, jedoch von grösserem Grade, als die während des Lebens vor sich gehende. Überdies nimmt das Nervengewebe eine saure Reaktion beim Tode an.

Um die Beschreibung dieser Veränderungen in eine systematische Ordnung zu bringen, werden sie am besten unter den folgenden Punkten besprochen:

1. Die Reaktion des Nervengewebes.
2. Gasaustausch während der Tätigkeit des Nerven.
3. Beweise der Stoffwechseltätigkeit in Nervengebilden, erbracht durch die Untersuchung der Cerebrospinal-Flüssigkeit, und von Salzwasserextrakten des Nervengewebes.

4. Beweise der Stoffwechseltätigkeit in Nervenzentren, erbracht durch histologische Untersuchung der Nervenzellen.
5. Die Abwesenheit von Ermüdungsveränderungen in Nervenfasern.

1. Reaktion des Nervengewebes.

Heidenhain (34) und Gscheidlen (35) geben beide an, dass die normale Reaktion des Achsenzylinders alkalisch ist. Sie geben ferner an, dass die graue Substanz während des Lebens sauer reagiert. O. Langendorff (36) fand die Reaktion des Zentralnervensystems alkalisch während des Lebens; die Alkaleszenz verschwindet rasch nach dem Tod oder bei Unterbrechung der Zirkulation (siehe auch F. Müller und A. Ott [37]). S. Moleschott und Battistini (38) fanden sowohl zentrale wie periphere Teile des Nervensystems sauer reagierend, besonders die graue Substanz; die saure Reaktion nahm zu bei der Tätigkeit.

Ich bin überzeugt, dass diese widersprechenden Angaben teilweise dadurch bedingt werden, dass die betreffenden Nervenstrukturen nicht immer im frischen Zustand untersucht wurden, und ausserdem werden sie vielleicht teilweise durch den Gebrauch verschiedener Säure-Indikatoren von den verschiedenen Beobachtern erklärt.

Bei meinen eigenen Untersuchungen habe ich ohne Ausnahme bei Tieren das frische Gewebe alkalisch gefunden, aber bei der Blosslegung werden sie rasch sauer, besonders die graue Substanz. Bei menschlichen Gehirnen, die ich nach der Sektion erhielt, war die Reaktion der grauen Substanz immer und die der weissen oft sauer gegen Lackmus. Dies schreibe ich den Veränderungen nach dem Tode zu, denn es waren immer wenigstens vierundzwanzig Stunden seit dem Tode verstrichen. Die saure Reaktion wird durch Milchsäure bedingt. Die Angabe von Müller (39) und Gscheidlen (35), dass die Säure nicht Fleisch-Milchsäure, sondern Fermentationsmilchsäure sei, wurde von Moriya (40) als falsch erwiesen.

Um die Frage zu entscheiden, ob die Säure bei der Tätigkeit sich entwickelt, haben Brodie und ich (41) die Vorgänge bei einem marklosen Nerven untersucht. Dies schien uns die beste Weise zum Angriff des Problems zu sein, denn der möglicherweise verdeckende Effekt einer grossen Masse von Myelin würde dann fehlen. Die Milz-Nerven des Hundes, welche gross und leicht zugänglich sind, wurden benutzt, aber wir fanden, dass nach sechsstündiger Faradisation die Reaktion niemals sauer gegen Lackmus war. Macdonald (101) gelangte zu demselben Schluss bei seiner Arbeit über Frosch-Nerven mit Neutralrot.

2. Der Gasaustausch während der Tätigkeit des Nerven.

Dies ist ein interessanter Teil der Frage, welcher zuerst von A. D. Waller (42) in Angriff genommen wurde. Er fand, dass bei der Reizung

eines isolierten Nerven (Ischiadicus des Frosches) durch Induktionsströme, sein elektrischer Ausschlag einen Index seiner Tätigkeit abgibt. Er hat auf diese Weise den Einfluss zahlreicher Reagentien und Medikamente auf den Nerven studiert, und die Anwesenheit und der Betrag oder die Abwesenheit eines galvanometrischen Ausschlages zeigen an, ob irgend eine der untersuchten Substanzen die Nerventätigkeit vermehrt, vermindert oder aufhebt. Zum Beispiel anästhetisieren Chloroform und Äther den Nerven nach einiger Zeit, und von den beiden bewirkt Chloroform diesen Effekt am schnellsten, und Erholung nach Zulass von reiner Luft oder Sauerstoff ist schwieriger als bei Äther. Die Resultate mit Kohlensäure sind sehr lehrreich. Grosse Dosen dieses Gases wirken wie ein Anästhetikum und bringen die elektrische Reaktion völlig zum Verschwinden, aber der Nerv erholt sich rasch, wenn das giftige Gas durch Luft ersetzt wird. Sehr kleine Dosen von Kohlensäure vermehren seine Tätigkeit, und der Ausschlag der Galvanometer-Nadel ist stärker, wenn der Nerv in Tätigkeit ist. Ein Nerv bildet also ein viel empfindlicheres Versuchsobjekt zum Nachweis dieses Gases, tatsächlich viel empfindlicher als die meisten chemischen Reaktionen. Wenn ein Nerv zur Tätigkeit gereizt wird, so verstärken sich die elektrischen Ausschläge, gerade so wie beim Muskel, der einer Reihe von Kontraktionen unterworfen wurde, das primäre Resultat ein vorteilhaftes ist, das sich in dem sogenannten Treppenphänomen äussert. Dieser günstige Effekt bei vorheriger Tätigkeit ist ganz ähnlich dem durch minimale Quantitäten von Kohlensäure hervorgebrachten, und Waller schliesst aus seinen Versuchen, dass sie den Beweis dafür erbringen, dass Tätigkeit mit der Ausscheidung von Kohlensäure assoziiert ist.

Dieser von Waller herangezogene indirekte Beweis wurde unterstützt durch die direkten Beweise von Baeyer (43), Fröhlich (44), Fröhlich und Tait (45) und Baas (46), welche zeigten, dass Zufuhr von Sauerstoff zur Erhaltung der Nerventätigkeit nötig ist und dass der tätige periphere Nerv an dem inneren Gasaustausch des Organismus teilnimmt. Der Betrag dieses Austausches wurde tatsächlich gemessen von Thunberg (47) in seinem Mikro-Respirometer. Die Durchschnittszahlen, die er für einen typischen Versuch gibt, sind folgende: Die Menge Kohlensäure, die 1 g Nerv in einer halben Stunde produziert, war 11 mm³, wenn sich der Nerv in der Luft befand, 13 mm³ im Sauerstoff. Die entsprechenden Werte für die Sauerstoffabsorption waren 11,1 resp. 15,7 mm³.

Die Wichtigkeit des Sauerstoffs zur Erhaltung des Lebens ist eine alte unbezweifelte Wahrheit, aber die tatsächliche Rolle, die der Sauerstoff dabei spielt, ist keineswegs festgestellt. Diese Frage wurde hauptsächlich in bezug auf den Muskel erörtert, aber man trifft auf genau dieselben Schwierigkeiten bei dem Studium des Gasaustausches solcher Gebilde wie Sekretionsdrüsen und Nervengewebe. Im allgemeinen können wir den hauptsächlichsten chemischen Vorgang als einen Oxydationsvorgang auffassen, insofern als Oxydations-

produkte ausgeschieden werden. Aber die Oxydation verläuft nicht in der einfachen Weise, in der sich Sauerstoff mit dem verbrennbaren Material einer Kerze verbindet. Der Sauerstoff des Muskels wie anderer Gewebe, ist nicht nur von Wichtigkeit für die Bildung von Abfallprodukten, sondern von noch viel grösserem Wert beim Aufbau; er hilft mit bei dem beginnenden Aufbau komplexer Substanzen innerhalb der lebenden Moleküle. Hermanns berühmte Inogen-Theorie war das Resultat einer solchen Auffassung. Die Gase, die sich aus einem Muskel entfernen lassen, enthalten keinen Sauerstoff und ein Muskel fährt fort sich zusammenzuziehen und Kohlensäure auszugeben in einer von Sauerstoff befreiten Atmosphäre. Der Sauerstoff, der bei der Bildung dieser Kohlensäure benutzt wurde, musste daher in irgend einer Verbindung innerhalb des Gewebes vorhanden gewesen sein, und diese hypothetische Verbindung wurde Inogen genannt. Die Theorie besteht nicht mehr in all ihren Einzelheiten; doch umfasst sie die unzweifelhafte Tatsache, dass die Rolle des Sauerstoffs mehr auf der konstruktiven als auf der destruktiven Seite des Stoffwechsels liegt. Der Ausdruck „Oxygenation“ drückt dies besser aus als Oxydation. Die Schwierigkeiten, die diese Frage umgeben, führten einige Physiologen dazu, das Bestehen von Oxydasen oder sauerstoffübertragenden Fermenten anzunehmen. Ich halte es für sehr fraglich, ob sie wirklich Enzyme sind, aber wenn solche Substanzen existieren, erscheint es wahrscheinlich, dass ihr Nutzen nicht darin besteht, Oxydation zu befördern, eine katabolische Änderung, sondern eher das, was wir gerade Oxygenation genannt haben, d. h. den Aufbau von Sauerstoff in das lebende Molekül zu begünstigen. Wenn man nochmals die Zahlen betrachtet, die ich aus Thunbergs mikro-respirometrischen Versuchen angab, so sieht man, dass das absorbierte Sauerstoffvolumen grösser war als der ausgeschiedenen Kohlensäure entsprach.

3. Beweise der Stoffwechseltätigkeit in Nervengebilden erbracht durch die Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit und der Salzwasserauszüge von Nervengewebe.

Das Wort Stoffwechsel ist so innig mit der Tätigkeit der Eiweissbestandteile des Protoplasmas verknüpft, dass die Gefahr manchmal nahe liegt zu vergessen, dass auch andere Substanzen häufig eine ähnliche abwechselnde oder gleichzeitige Serie von Assimilations- und Dissimilations-Phasen aufweisen. In Nervengebilden ist dies besonders zutreffend bei ihren komplexen phosphorhaltigen Molekülen. Selbst diejenigen, die wie Thudichum die Frage von dem rein chemischen Standpunkt aufgenommen haben, lenkten die Aufmerksamkeit auf die Labilität des Lecithins. Gumprecht zeigte, dass vollständig normale Cerebrospinalflüssigkeit minimale Spuren von Cholin enthält, eine Substanz, die bei der Zersetzung von Lecithin, Kephalin und anderen phosphorhaltigen Fetten gebildet wird. Die Cerebrospinalflüssigkeit

ist deutlich verschieden in ihrer Zusammensetzung von gewöhnlicher Lymphe und wird zweifellos zum grossen Teile ausgeschieden von dem Epithel, das den Choroidplexus überzieht. Trotzdem spielt sie ausserdem die Rolle der Lymphe in den Nervenzentren, und daher sollte man das Vorhandensein von Abfallprodukten in ihr erwarten. Die eben erwähnte Spur von Cholin repräsentiert den kleinen Überschuss auf der falschen Seite der Rechnung in bezug auf den Stoffwechsel der phosphorhaltigen Fette. Diese Differenz wird viel markanter in gewissen Krankheiten degenerativer Art. Man erhält ähnliche Beweise bei der Untersuchung von Salzwasserauszügen von Nerven gebilden. Schäfer und Moore (48) bemerkten als die ersten, dass Gehirnauszüge, wenn in den Blutlauf injiziert, ein Fallen des arteriellen Blutdrucks hervorrufen. Mott und ich (49) vermuteten, dass dies wahrscheinlich durch Cholin hervorgerufen werde, besonders da sowohl Cholin- wie Gehirnauszüge bedeutende Steigerung der Milzkontraktionen hervorrufen. Wir wurden in dieser Ansicht verstärkt durch die Arbeit von Gulewitsch (50), die um dieselbe Zeit erschien. Dieser Beobachter fand Cholin durch chemische Reaktionen in Auszügen von frischem Ochsenhirn und fand natürlich mehr, nachdem das Lecithin durch einen Verseifungsprozess zerlegt worden war. Gulewitsch fand des weiteren basische Substanzen, die nicht identifiziert wurden, jedoch war Neurin nicht vorhanden.

Die Tatsache, dass physiologische Kochsalzlösung, das unschädlichste aller Reagentien, selbst bei Zimmertemperatur unter anderen Substanzen Cholin aus vollständig frischem Nervengewebe extrahiert, in einer Quantität, dass sein Nachweis sowohl durch chemische wie physiologische Mittel eine verhältnismässig leichte Aufgabe ist, gibt uns ein ziemlich positives Zeichen chemischer Tätigkeit in der lebenden Nervsubstanz; überdies liefert der aktivste Teil des Nervensystems, die graue Substanz, mehr Cholin durch Extraktion mit solchen Lösungsmitteln.

Ich habe nicht vor, hier die zum Nachweis des Cholins angewandten Methoden zu besprechen. Ich werde diesen Punkt ausführlicher später aufnehmen. Ich begnüge mich hier mit der Angabe, dass der charakteristischste physiologische Effekt, bei der Injektion in die Blutbahn eines narkotisierten Tieres, ein Fallen des Blutdrucks ist. Erhielt jedoch das Tier vorher Atropin, so bleibt das Sinken aus, und es tritt gewöhnlich ein Steigen des Druckes bei der Injektion von Cholin ein.

Fig. 7 zeigt das Resultat der Injektion einer kleinen Menge eines Extractes von Katzenhirn vor der Atropininjektion. Fig. 8 nach Atropin. In Fig. 8 ist der Anstieg des Blutdruckes sehr gering. Er ist markanter, wenn Lösungen von reinem Cholin oder salzsaurem Cholin angewendet werden.

Die physiologische Wirkung von Auszügen der peripheren Teile des Nervensystems wurde zuerst von Cleghorn (51) untersucht, der angab, dass Auszüge der sympathischen Ganglien ein Fallen des Blutdrucks hervorriefen,

aber dass Auszüge anderer Nervengewebe sich nicht so verhielten. Es gab ferner an, dass die das Fallen des Blutdruckes hervorbringende Substanz nicht Cholin sein könne, da ihre Wirkung durch Atropin nicht zum Verschwinden gebracht wird. Ein anderer amerikanischer Forscher, Hunt (52), erhielt kurz nachher Cholin aus Auszügen, sowohl des Gehirns wie der

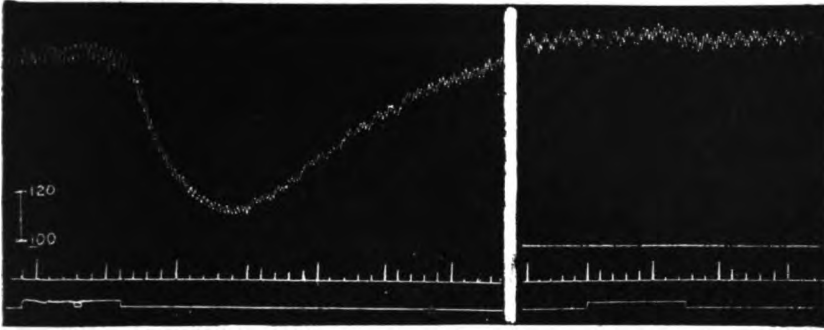


Fig. 7.

Fig. 8.

Fig. 7. Effekt der Injektion von 5 ccm eines Extraktes von Katzenhirn mit physiologischer Salzlösung. (20 cc auf 1 Gramm Gehirns substanz).

Fig. 8. Effekt nach Atropin bei demselben Tier (Katze) mit der gleichen Menge Gehirnextrakt. Diese Figuren sind verkleinert. Der Betrag der Verkleinerung ergibt sich aus dem Mass der Höhe des Blutdruckes, das an der Fig. 7 seitlich in mm Quecksilber angegeben ist. Diese und alle folgenden Kurven sind von links nach rechts zu lesen. Die Zeitmarkierung in Sekunden. Der Anstieg in der Signallinie (untere) gibt die Zeit an, in welcher die Injektion in die äussere Jugularvene gemacht wurde.

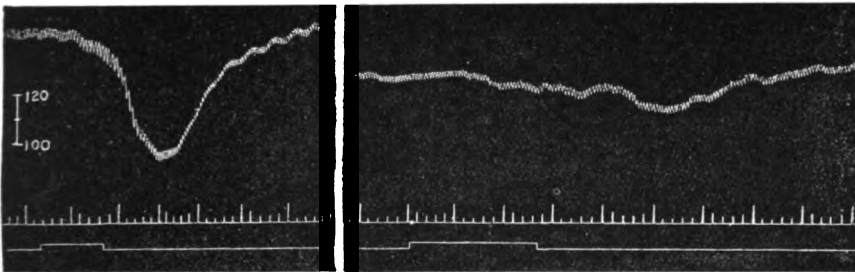


Fig. 9.

Fig. 10.

Fig. 9. Wirkung auf den arteriellen Blutdruck durch Injektion von 5 ccm des Auszuges eines N. ischiadicus in die Jugularvene einer Katze.

Fig. 10. Dieselbe nach Atropin.

sympathischen Ganglien. Diese widersprechenden Tatsachen führten mich dazu die Sache aufzunehmen und ich (53) fand, dass Auszüge aller Arten von Nervenmaterial (sympathische und Rückenmarksganglien, Cerebrum, Cerebellum, Rückenmark und Nerven) dieselbe Wirkung haben. Ich gebe hier eine typische Kurve wieder, die bei der Injektion des Auszuges eines N. ischiadicus erhalten wurde (Fig. 9 u. 10).

Die Angabe Cleghorns, dass das Fallen des Blutdruckes durch Atropin nicht aufgehoben werde, ist hauptsächlich der Tatsache zuzuschreiben, dass er Glyzerin als Lösungsmittel benutzte. Glyzerin allein in der von ihm benutzten Menge ruft ein Fallen des Blutdruckes hervor, das von Atropin nicht aufgehoben wird. Die von Cleghorn beschriebene veratrin-ähnliche Wirkung der Auszüge von sympathischen Ganglien auf willkürliche Muskel wird nicht durch Cholin, sondern auch durch das angewandte Glyzerin bewirkt [Lyle (54)].

In derselben Sitzung der „Physiological Society“, in der ich die erste Ankündigung meiner Resultate gab, machten Osborne und S. Vincent (55) eine Mitteilung über denselben Gegenstand. Ihre Resultate stimmten mit den meinigen überein, nur hielten sie es für zweifelhaft, ob Cholin die hauptsächlichste Depressorsubstanz des Auszuges sei. Bei einem so verwickelten Material wie das Nervengewebe wird man natürlicherweise viele Substanzen in einem Salzwasser-Auszuge erwarten, aber zur Zeit meiner ersten Mitteilung war Cholin die einzige Substanz, die mit Sicherheit identifiziert worden war. Vincent setzte mit Sheen (104) die Arbeit fort und fand, dass Substanzen, welche ein Fallen des Blutdruckes hervorrufen, in den Auszügen fast aller Gewebe vorkommen, aber in der Mehrzahl der Fälle wurde die „Depressor“-Substanz nicht chemisch identifiziert. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass in einigen Fällen die Depressorsubstanzen zum grossen Teil anorganisch sind: Chlorkalium und Chlorammonium rufen beide ein Fallen des Blutdruckes hervor, das von Atropin nicht beeinflusst wird. [Edmunds (105)].

Die Frage ist, ob irgend welche andere „Depressor“-Substanzen ausser Cholin in Nervengewebsauszügen vorhanden sind. Vincent und Cramer (56) zeigten, dass Cholin in der Form von Dicholinanhydrid existiert und durch seine Löslichkeit in absolutem Alkohol fast vollständig von den anorganischen Depressorsubstanzen (Chlorkalium und Chlorammonium), welche auch vorhanden sind, getrennt werden kann. Vincent und Cramer sind der Ansicht, dass der Haupt-Depressoreffekt durch organische Substanzen hervorgerufen wird, welche noch nicht identifiziert sind, und nicht durch anorganische Salze. Bis die chemische Natur dieser Substanzen bekannt ist, ist es unmöglich, zu sagen, worin ihre Bedeutung besteht. Für mich ist von Bedeutung, dass Cholin oder Dicholinanhydrid (die Unterscheidung ist in Wirklichkeit unwesentlich) nachgewiesen worden ist und dass seine Bedeutung als Zeichen eines Lecithinzerfalls augenscheinlich ist. Bei näherer Betrachtung der obigen Kurven (Fig. 9 und 10) bemerkt man, dass die Aufhebung der Blutdruckssenkung durch Atropin nicht vollständig ist. Die Beimischung von anderen Substanzen ist die wahrscheinlichste Erklärung hierfür.

4. Zeichen der Stoffwechseltätigkeit des Nervenzentrums, erbracht durch histologische Untersuchung von Nervenzellen.

Dies ist ein Teil der Frage, der etwas ausserhalb des Hauptzweckes dieser Arbeit liegt, und ich werde mich daher mit einem flüchtigen Hinweis begnügen.

In wissenschaftlichen Kreisen wird die Frage der relativen Wichtigkeit von zentraler und peripherer Ermüdung zur Zeit ziemlich stark erörtert. Die Anhänger der Brüsseler Schule halten den peripheren Faktor für wichtiger, während Mosso und seine Schüler hervorragende Anhänger der Lehre von zentraler Ermüdung sind.

Vor vielen Jahren erfand Waller (57) ein Instrument, das er „Dynamograph“ nannte. Es besteht aus einem Handgriff, der von der Hand in regelmässigen Zeitabschnitten gegen eine starke Feder gedrückt wird. Der Betrag der Bewegung wird durch einen Schreibhebel auf einer langsam rotierenden Trommel registriert. Mosso erfand einige Jahre später eine Modifikation dieses Instrumentes, in welchem die Bewegung eines Fingers bei dem Heben eines Gewichtes ähnlich registriert wird. Seit dieser Zeit sind verschiedene Modifikationen des „Ergographen“ (um Mossos Ausdruck zu gebrauchen) erschienen. Von denen, die mit solchen Instrumenten gearbeitet haben, wird geschlossen, dass Verminderung der willkürlichen Kraft zu einer Zeit eintritt, wenn die Erregung des Nerven oder Muskels kein Zeichen von gewöhnlicher Ermüdung an der Peripherie angibt.

Über die Natur der toxischen Produkte, die Ermüdung hervorrufen, herrscht auch noch Unsicherheit. Die Ansicht, dass sie auf das Zentralnervensystem wirken, wird durch die histologische Untersuchung der Nervenzellen nach der Methylenblaumethode unterstützt. Die Nisslschen Körper werden aufgebraucht und verschwinden oder zerfallen in staubähnliche Teilchen (Chromatolyse) während der Aussendung von Energie von den Nervenzellen, und dieser Vorgang kann als sichtbares Zeichen der Ermüdung aufgefasst werden. Ich will nur einige wenige Beobachtungen aus der grossen Masse von Material erwähnen, das über diese Frage zur Verfügung steht.

Eve (58) reizte den sympathischen Cervikalnerven eines Kaninchens zwölf Stunden lang und fand, dass in dem oberen cervikalen Ganglion die Zellen eine diffuse Färbung mit Methylenblau zeigten, welche er der Bildung von sauren Substanzen zuschrieb.

Eine blaue Färbung von ähnlichem Aussehen kann bei den motorischen Zellen des Rückenmarks bemerkt werden nach ihrer durch Strychnin hervorgerufenen Erschöpfung. Max Verworn (59) gibt unter den Ermüdungsprodukten, deren Anhäufung zu diesem Resultat führt, der Kohlensäure den ersten Platz in der Reihe. Es ist wahrscheinlich, dass noch andere Ermüdungs-

produkte existieren, denn nach Strychnin reagiert die graue Substanz des Rückenmarks gewöhnlich sauer gegen Lackmuspapier.

Wenn Nervenzellen nach einem lange andauernden epileptischen Anfall, wobei eine sehr starke Aussendung von Impulsen stattgefunden hat, untersucht werden, so findet sich wiederum Chromatolyse. Einige Neurologen zweifeln, ob diese mit intensiver Tätigkeit in Verbindung steht oder nicht ganz oder zum Teil durch die Venösität des Blutes verursacht wird. Die Zellen sind veränderten vaskulären Bedingungen gegenüber sehr empfindlich. Anämie z. B. bringt eine ähnliche Veränderung hervor, begleitet von einer Schwellung der Zelle und, in äussersten Fällen, Ausstossung des Kernes.

Einige sehr auffallende Beobachtungen wurden an Bienen gemacht. Die Nervenzellen der Tiere wurden früh am Morgen verglichen mit denen anderer nach schwerer Tagesarbeit. Die sehr ausgedehnte Chromatolyse, die sich bei den Abend-Tieren beobachten lässt, ist ein sehr schlagendes Beweismittel für die Ansicht, dass sich in den Nervenzellen sichtbare Zeichen von Ermüdungsveränderungen vorfinden.

Ermüdung lässt sich also in den Nerven-Zentren und in den peripheren Endigungen von Nervenfasern demonstrieren. Über die relative Wichtigkeit der beiden lässt sich bei dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse keine absolute Entscheidung treffen. Aber ich neige der Ansicht zu, dass die zentrale Ermüdung die wichtigere ist und leichter hervorgebracht wird.

5. Die Abwesenheit von Ermüdungsveränderungen bei Nervenfasern.

Von den Tatsachen, die wir erwähnt haben, ist nicht am wenigsten interessant die Nicht-Ermüdungsfähigkeit der Nervenfasern. Die Versuche, auf denen diese Annahme beruht, sind fast alle mit motorischen Medulla-Fasern ausgeführt worden. Die bei solchen Versuchen angewandte Methode bestand darin, die Nerven eine Anzahl von Stunden zu reizen und Ermüdung in den Endstrukturen auszuschliessen dadurch, dass die Impulse verhindert wurden, die peripheren Organe zu erreichen. Bei Entfernung der Hinderungsmittel, durch welche dies erzielt wurde, zeigt sich die Tätigkeit des peripheren Organes bei Reizung seines Nerven noch mit unveränderter Stärke vorhanden. Die angewandten Hinderungsmittel waren Curare [Bowditch (60)], der galvanische Strom [Bernstein (61), Wedenski (62)], die Applikation von Äther [Maschek (63)] und im Falle der Sekretionsfasern, Atropin [Lambert (64)].

Einige wenige Beobachter haben auch andere als Medulla-Fasern bei ihren Versuchen angewandt. Bei seinen Versuchen an dem sympathischen Cervikalnerven fand Eve (58) den Vaso-Konstriktor-Apparat bei Ohrgefässen noch in Tätigkeit nach zwölfstündiger Reizung. Hier wurde kein Hinderungsmittel benutzt, denn bei den vasomotorischen Nerven zeigt sich eine Ermüdung selbst in den peripheren Endigungen nicht in nachweisbarer Menge.

Howell, Budgett und Leonard (65) geben an, dass gefäßverengernde und herzhemmende Fasern keine funktionelle Ermüdung zeigen; aber da die längste Periode der fortdauernden Reizung nur eine Stunde betrug, kann diese Angabe kaum als genügend bewiesen betrachtet werden.

Was bedeutet das? Ich nehme an, dass es nicht bedeutet, dass in den Nervenfasern überhaupt keine Stoffwechselveränderung bei der Durchleitung eines Nervenimpulses vor sich geht. Es bedeutet, dass die Veränderung so klein ist, und die Möglichkeit einer Erholung so gross, dass eine Ermüdung in der gewöhnlichen Bedeutung des Wortes sich nicht nachweisen lässt. Dies ist eine Illustration der wunderbar ökonomischen Art, in der die Natur oft Arbeit ausführt.

Dass eine Veränderung in einer Nervenfasern vor sich geht, zeigt sich durch die elektrische Variation, die durch das Galvanometer und Elektrometer nachgewiesen werden kann. Weiterhin haben wir schon gesehen, dass Waller glaubt, eine Bildung von Kohlensäure durch den Achsenzylinder nachgewiesen zu haben. Wie können wir also die Tatsache erklären, dass Ermüdung sich nicht nachweisen lässt? Um dieser Schwierigkeit aus dem Wege zu gehen, hat Waller versuchsweise eine sehr geistreiche Erklärung vorgeschlagen, welche besser mit seinen eigenen Worten wiedergegeben wird (66): „Verschwindet Kohlensäure vollständig? Kann sie nicht vielleicht bei irgend einer Aufspeicherungskombination wieder mitbeteiligt sein, bei dem Nervenfett vielleicht, das so ein hervorragendes Konstituens des vollständig ausgebildeten Nerven ausmacht. Solche Nerven bestehen aus einer Eiweiss-Achse und einer fettigen Markscheide. Die Achse — welche aus einer Nervenzelle abstammt —, ist der speziell leitende Teil, die Scheide ist ein Entwicklungsanhängsel, das nicht direkt mit irgend einer Nervenzelle in Verbindung steht. Und doch, sobald der Nerv abgeschnitten wird, tritt sowohl in der Markscheide wie in der Achse Wallersche Degeneration ein, was einen augenscheinlichen Beweis einer funktionellen Gemeinschaft der Markscheide und des Achsenzylinders bildet. All diese Dinge sind meiner Ansicht nach mit der Annahme vereinbar, dass die aktive graue Achse ihre eigene fettige Markscheide sowohl aufbaut wie aufbraucht, und dass sie nicht deshalb nicht zur Erschöpfung gebracht werden kann, weil sie wenig oder gar keine Auslagen hat, sondern weil eine genügende Wiederversorgung vorhanden ist.“

Einige Jahre nachdem diese Worte geschrieben waren, unternahm Miss Sowton (67) auf Wallers Vorschlag eine Arbeit, um die Wahrheit dieser Hypothese zu prüfen. Wenn die Abwesenheit von Ermüdung durch das Vorhandensein der fettigen Markscheide bedingt ist, so sollte sich Ermüdung nachweisen lassen in solchen Nervenfasern, in welchen die fettige Markscheide fehlt. Sie wählte den N. olfactorius des Hechtes als marklosen Nerv für den Versuch, und ihre Resultate bestätigten Wallers Erwartung. Die galvanometrischen Ausschläge des Nerven werden etwas schwächer nach wiederholter Reizung.

Es schien mir angebracht, diese Frage auf einem anderen Wege zu untersuchen. Neuerdings ist die Zuverlässigkeit des elektrischen Ausschlages als Zeichen der Nerventätigkeit etwas angezweifelt worden [Gotch (66)]. Da der Zweifel einmal besteht, wird die Notwendigkeit einer neuen Methode zum Angriff des Problems um so notwendiger. Die Milz-Nerven erschienen mir als die bequemsten grossen Bündel markloser Fasern für diesen Zweck. T. G. Brodie hat zusammen mit mir diese Untersuchung ausgeführt (69). Ein Hund wird mit Morphinum und Alkohol-Chloroform-Äther-Mischung narkotisiert, das Abdomen geöffnet, die Milz exponiert und die Nn. lineales, die entlang der Haupt-Milzarterie laufen, werden blossgelegt. Ein für den Versuch genügend langes Stück (4–5 cm) lässt sich leicht auspräparieren.

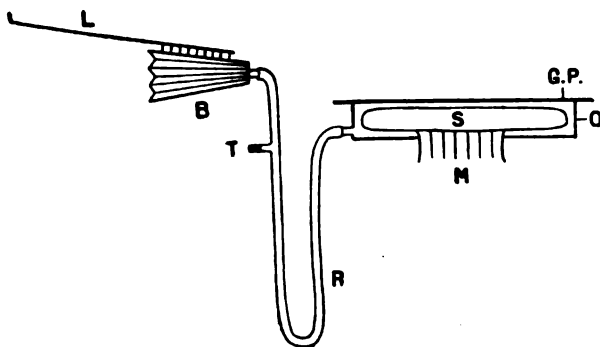


Fig. 11.

Apparat zur Darstellung von Milzkurven. S Milz im Onkometer O, das aus Guttapercha gemacht ist und von einer Glasplatte (G.P.) bedeckt ist, mit Vaseline verdichtet. M ist das Milzmesenterium mit den Blutgefässen und Nerven. Dieses geht durch einen Schlitz in dem Boden des Onkometers und wird durch Vaseline luftdicht abgeschlossen. Das Onkometer ist mit einem Brodieschen Balgrecorder (B) (71) durch den Gummischlauch R verbunden, die Röhre T wird während des Versuches durch einen Glasstab verschlossen. Der Registrierhebel (L) schreibt auf einer rotierenden Trommel.

Der Nerv wird dann soweit wie möglich von der Milz entfernt abgeschnitten und die Milz in ein Onkometer, ähnlich wie das von Schäfer (40) angewandte, eingeschlossen. Bei der Reizung des Nerven durch einen schwachen faradischen Strom zieht sich das Organ zusammen, und der registrierende Hebel fällt. Die Umfangsverkleinerung der Milz ist jedoch mit blossem Auge, ohne Anwendung irgend eines Apparates, schon sichtbar. Dann wird ein Hinderungsmittel in den Weg des Nerven eingeschaltet, welches die Nervenimpulse von der Erreichung der Milz abhält. Hier boten sich einige Schwierigkeiten. Curare und Atropin sind beide wirkungslos. Konstante Ströme sind sehr unvorteilhaft: marklose Nerven werden so stark affiziert, dass sehr schwache, anhaltende Ströme ($\frac{1}{3}$ einer Daniellschen Zelle) die Vermittlung von Impulsen vollständig unterbrechen, und nicht nur das, sondern der Nerv bleibt unterbrochen, wenn der Strom entfernt wird. Wenn der Nerv zwei Minuten

lang von dem Strom durchflossen war, lässt er eine Stunde oder länger keine Nervenimpulse hindurch und erholt sich dann langsam. Wird daher faradische Reizung des Nerven während dieser Zeit durchgeführt und vermag keine Kontraktion der Milz hervorzubringen nach der Entfernung des konstanten Stromes, so ist es unmöglich anzugeben, ob dies durch Ermüdung der Nervenfasern diesseits des Hinderungsmittels bedingt ist oder ob es nicht der Tatsache zuzuschreiben ist, dass die Unterbrechung durch den konstanten Strom noch fort dauert.

Unsere besten Resultate wurden durch Anwendung von Kälte an Stelle des konstanten Stromes als Unterbrechungsmittel erzielt.

Fig. 11 ist eine Umrisszeichnung des benutzten Apparates.

Fig. 12 zeigt die Anordnung in bezug auf den Nerven.

Der Nerv (N) ruht auf einer Metallröhre (T), durch welche Flüssigkeit fließen kann. E ist die Lage der Elektroden. Wenn der Nerv gereizt wird, zieht sich die Milz zusammen und der Registrierhebel (in Fig. 11) fällt. Lässt man nun Salzlösung von 0° oder 1° C durch die Röhre T fließen, so werden die Nervenimpulse durch die Kälte aufgehalten und können die Milz nicht erreichen. Sobald die kalte Salzlösung durch warmes Wasser von 30° ersetzt wird, wird der Nerv wieder für Nervenimpulse durchgängig, und die Milz zieht sich wieder zusammen.

Wird die Flüssigkeit in T bei der erwähnten niederen Temperatur gehalten und der Nerv die ganze Zeit durch starke Induktionsströme gereizt, so reagiert die Milz nicht. Die Nervenimpulse können bis T gelangen aber nicht darüber hinaus. Wird dann warmes Wasser durch T geleitet und die Unterbrechung durch die Kälte somit aufgehoben und bleibt dann die Milz immer noch ohne Reaktion, so haben wir einen Beweis, dass das Nervenstück zwischen E und T ermüdet wurde. Aber unsere Versuche zeigten, dass marklose Nerven gerade so schwer zu ermüden sind, wie markhaltige. Selbst nach 6stündiger andauernder Reizung ist der Nerv gerade so reizbar wie beim Anfang, denn wenn die Kälteunterbrechung entfernt wird, erhält man eine vollständige Milzkontraktion ebenso wie am Anfang.

Die nachfolgenden Kurven (Fig. 13) wurden bei einer Demonstration erhalten, die Dr. Brodie und ich an der Universität London gaben.

Beim Beginn der Vorlesung wurde die Kurve B durch Reizung eines der grossen Milznerven erhalten. Die Abwärtsbewegung des Hebels begann sehr bald nach der faradischen Reizung (die Dauer derselben ist aus der Signallinie ersichtbar). Die Erholung begann kurz

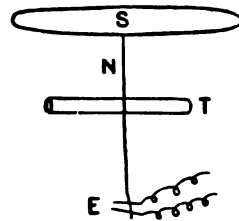


Fig. 12.

Anordnung des Apparates in Verbindung mit den Milznerven. S. ist die Milz und N das Hauptbündel von Nerven. Der Nerv ruht auf der Metallröhre (T) durch welche Wasser von der erforderlichen Temperatur fliesst und auf den Elektroden E, welche von der sekundären Spule eines Induktoriums kommen.

nachher und zuletzt schrieb der Milzhebel auf seiner früheren Höhe. Die Kälteunterbrechung wurde dann in Gang gesetzt, und die faradische Reizung wurde bis zum Schluss des Vortrags fortgesetzt, die Milz blieb die ganze Zeit ohne Reaktion. Am Schlusse der Vorlesung, ungefähr $1\frac{1}{2}$ Stunden nachher, wurde die kalte Salzlösung durch warmes Wasser ersetzt. Während dieses Vorgangs wurde die Reizung einige Momente ausgesetzt. Dann rief Reizung die in Kurve C reproduzierte Kontraktion hervor, welche an Ausdehnung der in B gleich ist. Sie hielt nicht so lange an. Die Reizung war von derselben Stärke (Daniellzelle in Verbindung mit der primären Spule, die sekundäre Spule des du Bois-Reymond'schen Induktoriums ganz eingeschoben) in beiden Fällen. Der Balg-Rekorder besitzt den Vorteil kalibrierfähig zu sein. Die Zusammenziehung der Milz presste in diesem Falle ungefähr 20 cc Blut in die Zirkulation. Dies verursachte ein leichtes vorübergehendes Ansteigen des arteriellen Druckes,

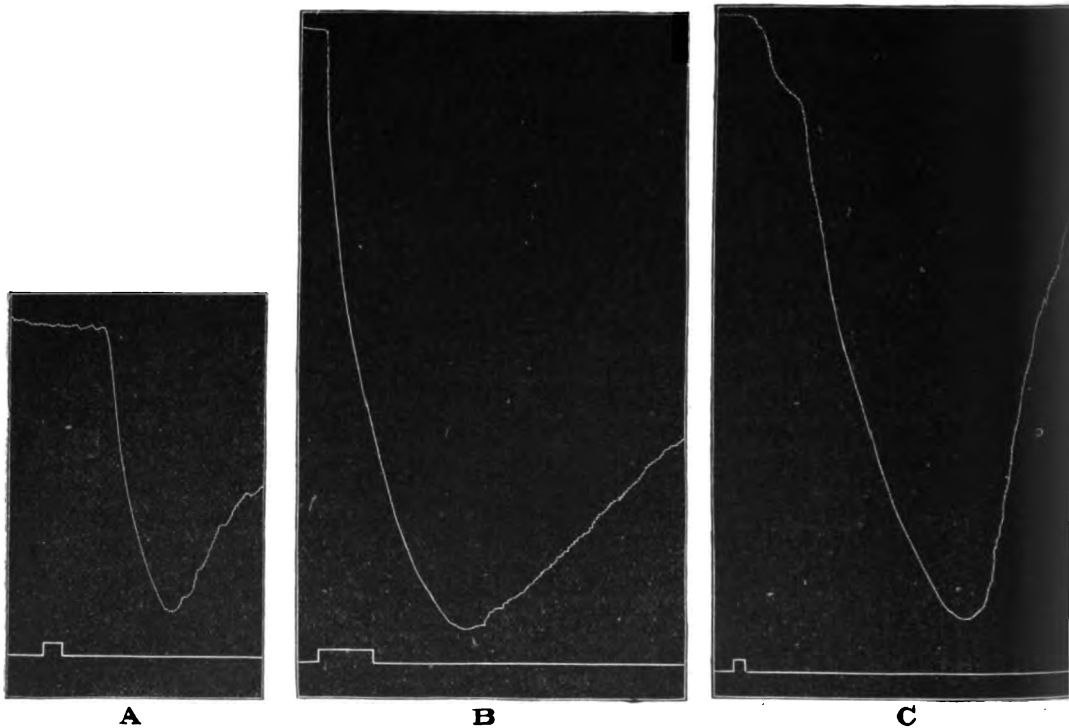


Fig. 13.

von welchem zur gleichen Zeit eine Kurve durch ein Quecksilbermanometer registriert wurde, das mit der Karotis verbunden war. Es ist eine gute Vorsichtsmassregel diese Kurve zu registrieren, weil in lange andauernden Versuchen dieser Art, der allgemeine Zustand des Tieres nach der Höhe des Blutdruckes geschätzt werden kann. Ich hielt es jedoch nicht für der Mühe wert, diesen Teil der Kurve wiederzugeben.

Gegen diesen Versuch liesse sich möglicherweise folgendes einwenden. Es ist wohl bekannt, dass der Herzmuskel der Regel unterliegt, die Waller so treffend mit „Alles oder garnichts“ bezeichnet hat. Das heisst, ein Stimulus, der stark genug ist, eine Kontraktion des Herzmuskels hervorzufufen, bewirkt immer eine Maximalkontraktion. Wenn dieselbe Regel bei dem glatten Muskel der Milz gälte, so könnte die in Kurve C gezeigte Reizung in Wirklichkeit eine ganz schwache Reizung sein infolge der Nerven-Ermüdung, aber dennoch genügend um eine volle Reaktion der Milz hervorzufufen. Glücklicherweise lässt sich dieser Einwand nicht aufrecht erhalten; glatte Muskulatur folgt nicht der „Alles oder garnichts“-Regel: innerhalb ziemlich weiter Grenzen ist der Betrag der Kontraktion proportional der

Stärke des Stimulus. Wir haben dies wiederholt mit der Milz bewiesen. Während der Vorprobe gerade dieses Versuches haben Dr. Brodie und ich verschiedene Stellungen der sekundären Spule probiert, und in der Kurve A ist eine Reaktion auf eine schwache Reizung zu sehen. Wir entschieden uns zuletzt die sekundäre Spule ganz einzuschieben, um den Versuch so schlagend wie möglich zu machen.

Ausser unserer Arbeit über die Milz machten wir entsprechende Versuche an den vasomotorischen Nerven des Hüftnerven des Hundes, wobei das Volumen des Beines durch einen Pletysmographen registriert wurde, und wir wiederholten auch Eves Versuche an dem sympathischen Cervikalnerven, der zum Ohre des Kaninchens geht.

In keinem Falle konnten wir eine funktionelle Ermüdung konstatieren. Aber wir bemerkten, besonders in den vasomotorischen Nerven einen Vorgang, den Howell Reizungsermüdung nennt, d. h. dass der Punkt selbst, an dem der Nerv gereizt wird, nach einiger Zeit weniger reizbar wird und zuletzt unreizbar, obwohl er noch Impulse leitet, wenn die Reizung oberhalb des ursprünglich gereizten Punktes erfolgt. Wir glauben, dass der Gebrauch des Ausdruckes „Ermüdung“ in diesem Zusammenhang ein Irrtum ist. Die andauernde elektrische Reizung bewirkt eine schädliche Polarisation (durch die elektroytischen Veränderungen) des Nerven, welche ihn weniger reizbar macht. Diese sogenannte „Reizungsermüdung“ war in Miss Sowtons Versuchen nicht ausgeschlossen und erklärt möglicherweise ihre Resultate. Die Milznerven zeigen merkwürdigerweise diesen Vorgang in keinem Grade und waren so besonders gut geeignet die Frage der funktionellen Ermüdung zu untersuchen. Aus aprioristischen Gründen sollte man kaum marklose Nerven als besonders empfindlich für wirkliche Ermüdung halten, wenn man bedenkt, wie viele von ihnen wie die Vasokonstriktoren in fortwährender Tätigkeit während des Lebens sind.

Unser endgültiger Schluss ist daher, dass obwohl Ermüdungseffekte sich nachweisen lassen, dort wo die Nervenfasern in den Nervenzellen entspringen und auch wo sie in den peripheren Strukturen enden, es bis jetzt nicht bewiesen werden konnte, dass Ermüdung im Verlaufe der Fasern zwischen den zwei Endpunkten eintritt. Weiterhin, dass, obwohl die Möglichkeit noch bestehen bleibt, dass dies durch Wallers Hypothese der „funktionellen Gemeinschaft“ zwischen dem Achsenzylinder und seiner Scheide sich erklären lässt, jedenfalls nicht die Markscheide das wesentliche ist, denn Ermüdung lässt sich ebenso schwierig bei marklosen Nerven nachweisen wie bei den markhaltigen.

Der in der Universität London vorgeführte Versuch führte Dr. Waller dazu, Dr. Alcock (72) zu veranlassen das Vorhalten des Milznerven gegen das Galvanometer zu untersuchen und er hat inzwischen seine Resultate veröffentlicht. Seine hauptsächlichsten Schlüsse sind:

1. Marklose Nerven zeigen eine negative Variation und Verletzungsstrom, dreimal so gross wie die markhaltigen Nerven desselben Tieres.

2. Die negative Variation (oder der Tätigkeitsstrom) der marklosen Nerven erfährt eine progressive Verminderung bei wiederholten Reizungen (Bestätigung von Miss S o w t o n).
3. Die unmittelbare Ursache dieser Verminderung ist eine lokalisierte Veränderung an der Reizstelle (Bestätigung der von uns vorgeschlagenen Erklärung von Miss S o w t o n s Resultaten).
4. Die elektrotischen Ströme der marklosen Nerven sind nur ungefähr $\frac{1}{40}$ der in markhaltigen Nerven. (Dies erklärt 2 und 3, weil der Reizstrom, der auf den Ort der Applikation beschränkt ist, eine grössere Dichte und daher einen stärkeren lokalen Effekt hat.)

In diesen Tagen, wo Physiologen so leicht verschiedener Meinung sind, ist es befriedigend, dass zwei so verschiedene Methoden, wie die von Alcock und von Brodie und mir angewandten, zu demselben Schluss in bezug auf die Abwesenheit von wahrer funktioneller Ermüdung in marklosen Nervenfasern führten.

In einer neuen Untersuchung teilt Fröhlich (106) mit, dass er Ermüdung an Medulla-Nerven vom Frosch beobachtet hat bei einer Kombination von Narkose und anhaltender starker Reizung. Ich bin nicht der Ansicht, dass diese Methode frei von Irrtümern ist. Bei einigen ähnlichen Beobachtungen, die Boruttau (107) an den Nerven von Cephalopoden machte, schreibt er diese Erscheinung dem Absterben des Nerven, nicht aber wirklicher Ermüdung zu.

IV. Wallers Degeneration und degenerative Nervenkrankheiten vom biochemischen Standpunkt.

Ich habe vor, in diesem Schlusskapitel einige Fragen der chemischen Pathologie zu besprechen, welche während der letzten Jahre von Dr. Mott und mir untersucht wurden (73, 74). Unsere Arbeit begann mit der Untersuchung der Krankheit, die als Dementia paralytica bekannt ist. Sie wurde ausgedehnt auf andere Krankheiten, hauptsächlich vom Degenerationstypus sowohl der zentralen wie der peripheren Teile des Nervensystems und wurde abgeschlossen mit einer Arbeit über Wallers Degeneration, die künstlich bei Tieren hervorgerufen wurde. Der Übersicht halber sollen unsere Resultate in derselben Reihenfolge besprochen werden.

1. Chemische Pathologie der Dementia paralytica.

Die Dementia paralytica bietet ein typisches Beispiel einer degenerativen Krankheit, bei der eine besondere Zerstörung des Nervengewebes vor sich geht. Es ist ein vorzeitiger, primärer, progressiver Zerfall des Neurons, speziell der Gebilde, welche zuletzt sich entwickelten. Der ausgedehnte degenerative Zerfallsvorgang, speziell in den vorderen und zentralen Teilen des Gehirns, ist schon mit blossen Auge vollständig wahrnehmbar. Mikroskopische Untersuchung der kranken Gehirne enthüllt degenerative Veränderungen in den Zellen, und man sieht in den perivaskulären Lymphgefässen (nach der Färbung nach Marchis Methode) in akuten Fällen Phagocyten mit schwarzgefärbten fettigen Massen. Im Verlaufe der Krankheit kommen Anfälle epileptiformer oder apoplektiformer Art vor, und nach der Erholung des Patienten von diesen Anfällen befinden sie sich gewöhnlich in einem verschlimmerten

geistigen Zustand. Jeder Anfall zeigt den Zerfall eines neuen Mittelpunktes von Gehirnsubstanz an.

Die Stelle der atrophischen Gehirnmasse im Cranium wird durch einen Austritt von Cerebrospinalflüssigkeit eingenommen. Es ist oft möglich so grosse Quantitäten wie 100—200 ccm zu erhalten.

Der Hauptzweck unserer Untersuchung war die Cerebrospinalflüssigkeit zu untersuchen und zu versuchen darin eine Substanz oder Substanzen zu finden, die von dem Zerfall der Gehirnmasse herkommen und von da aus in die allgemeine Zirkulation übergehend Auto-Intoxikation hervorrufen und so einige Symptome der Krankheit erklären würden.

Normale Cerebrospinalflüssigkeit enthält feste Substanzen in kleiner Prozentzahl. Die Flüssigkeit bei Fällen von allgemeiner Paralyse ist nicht nur vermehrt, sondern auch reicher an festen Substanzen. Dies wird hauptsächlich durch den Austritt von Eiweissmaterial hervorgerufen. Der Durchschnittsgehalt an Eiweiss in acht Fällen war 0,24%, was ungefähr dreimal so viel ist, als sich in Fällen von Spina bifida in der Cerebrospinalflüssigkeit vorfand. Sie reagiert alkalisch wie die normale Flüssigkeit. Fibrinogen fehlt wie bei der normalen Flüssigkeit, Proteosen und Peptone sind ebenfalls nicht vorhanden. Eine kleine Quantität von Albumin kommt vor. In der normalen Flüssigkeit fehlt Albumin. Der am reichlichsten vorkommende Eiweissstoff ist jedoch Nukleoproteid. In einem Falle war genügend vorhanden, um intravaskuläre Gerinnung hervorzurufen, als 10 ccm der Flüssigkeit in die Jugularvene einer Katze injiziert wurde.

Ein anderer Unterschied zwischen normaler und pathologischer Flüssigkeit ist die Gegenwart einer reduzierenden Substanz in der ersteren, die jetzt als Traubenzucker identifiziert wurde, und ihre gewöhnliche Abwesenheit in der letzteren. Nur in zwei von vierzehn Fällen wurde sie gefunden¹⁾.

Aber der beachtenswerteste Unterschied zwischen den zwei Flüssigkeiten ist die reichliche Menge von Cholin in den Fällen von allgemeiner Paralyse. Die chemische Untersuchung der Flüssigkeit unterstützt unsere Annahme, dass die Cerebrospinalflüssigkeit als die Lymphe des Gehirns funktioniert, und wenn der Zerfall des Gehirngewebes stärker ist, wie bei Dementia paralytica, enthält die Flüssigkeit die Produkte dieses Zerfalls (d. h. Cholin, Nukleoproteid). Die grössere Anzahl von Proben der Cerebrospinalflüssigkeit, die wir untersuchten, wurde aus der Leiche so bald als möglich nach dem Tode entfernt. Wir hatten auch Gelegenheit einige Proben zu untersuchen, die während des Lebens durch Lumbalpunktion bei Fällen von Dementia paralytica entfernt wurden. Die Resultate, die von diesen erhalten wurden, sind identisch mit denen der postmortalen Proben. Wir haben ferner bei mehreren Gelegenheiten Blut von Patienten, das zu Heilzwecken durch Venaesection

¹⁾ Die Ursache hiervon ist möglicherweise eine Glykolyse, da alle diese Flüssigkeiten aus der Leiche erhalten wurden.

entfernt wurde, uns verschaffen können, und wir betrachten als eines der wichtigsten Resultate unserer Arbeit die Entdeckung, dass das Blut auch dieselbe toxische Substanz während eines Anfalles enthält.

Ich will nun den Weg beschreiben, der uns dazu führte, die Substanz in der Cerebrospinalflüssigkeit als Cholin zu identifizieren.

Wir fanden dass die Cerebrospinalflüssigkeit selbst bei der Injektion in die Blutbahn eines lebenden narkotisierten Tieres (Kaninchen, Katze oder Hund) ein Fallen des Blutdruckes hervorrief, während normale Cerebrospinalflüssigkeit keine solche Wirkung hatte. Wir dachten zuerst, dass der Eiweissgehalt der Flüssigkeit für dieses Resultat verantwortlich war. Aber wir fanden, dass die Entfernung des Eiweisses durch Hitze oder Alkohol keinen Unterschied in dem beobachteten Resultat machte. Unsere nächste Vermutung war, dass die aktive Substanz anorganisch sein könne. Wir nahmen deshalb eine grosse Quantität der Flüssigkeit, verdunsteten sie zur Trockne und veraschten den Rückstand. Die Asche wurde in physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst und mit negativem Resultate injiziert. Die aktive Substanz ist daher organischer Natur, aber nicht Eiweiss. Wir nahmen dann das alkoholische Filtrat der Flüssigkeit, verdampften den Alkohol bei 40°, nahmen den festen Rückstand mit absolutem Alkohol auf, filtrierten und verdunsteten wieder den Alkohol. Dies wurde noch zwei- oder dreimal wiederholt, um die Gefahr, dass Kalisalze in Lösung blieben zu verringern. Der letzte Rückstand wurde in physiologischer Salzlösung aufgelöst. Wir injizierten diesen und erhielten ein Abfallen des Druckes wie bei der ursprünglichen Flüssigkeit. Die aktive Substanz ist daher organischer Natur und löslich sowohl in Alkohol wie in physiologischer Salzlösung.

Wir dachten nun, dass die Substanz vielleicht von Alkaloidnatur sein könne. Wir nahmen daher die oben beschriebene Salzlösung und gaben Phosphorwolframsäure in Gegenwart von Schwefelsäure zu, bis kein Niederschlag mehr erfolgte. Wir verarbeiteten dann Niederschlag und Filtrate und erhielten aus ersterem eine Base, die ein Fallen des Blutdruckes hervorrief, während aus dem letzteren (dem Filtrate) keine derartige Substanz sich isolieren liess. Wir dachten zunächst natürlich an die Basen, die am wahrscheinlichsten vorhanden sein könnten, und die Base, die am nächsten lag, war Cholin. Es war daher angebracht, eine Untersuchung der physiologischen Wirkung von reinem Cholin anzustellen, der wir eine entsprechende Untersuchung der Wirkung der nahe verwandten Base Neurin anschlossen.

Gleichzeitig wurde eine Identifizierung von Cholin und Neurin auf chemischem Wege nötig. Wir wollen zunächst die physiologische Wirkung der zwei Basen und dann ihre chemischen Reaktionen besprechen. Um das Resultat vorweg festzustellen, sei gesagt, dass die Substanz in der Cerebrospinalflüssigkeit sich in Wirkung und chemischem Verhalten identisch mit Cholin erwies. Neurin ist nicht vorhanden.

2. Physiologische Wirkung von Cholin und Neurin.

Wir injizierten ganz kleine Quantitäten (1–5 ccm einer 0,2%igen Lösung entweder von Cholin oder seines salzsauren Salzes), denn wir suchten so weit wie möglich die Wirkung zu beobachten, welche Lösungen von solcher Stärke haben, die vergleichbar sind mit der Menge Base, die vermutlich in pathologischer Cerebrospinalflüssigkeit vorhanden ist. Ihre Wirkung war kurz folgende:

1. Cholin ruft ein vorübergehendes Fallen des arteriellen Blutdruckes hervor.
2. Dieses wird in gewissem Grade durch die Wirkung auf das Herz bedingt.
3. Es ist auch, und wahrscheinlich hauptsächlich, verursacht durch die Erweiterung der peripheren Blutgefäße, speziell im intestinalen Gebiete.
4. Die Milz erleidet eine bemerkenswerte Kontraktur, und wenn diese vorüber ist, bleibt ihre normale Kurve stark erhöht.
5. Wir erhielten keinen Beweis einer direkten Wirkung der Base auf die Gehirngefäße.
6. Die Wirkung auf die Bauchgefäße ist bedingt durch eine direkte Wirkung der Substanz auf den neuro-muskulären Apparat dieser Gefäße, denn nachdem der Einfluss des Zentralnervensystems durch Durchschneidung des Rückenmarks oder der Splanchnici ausgeschlossen ist, verursacht Cholin immer noch das typische Fallen des arteriellen Druckes. Die Wirkung auf die peripheren Ganglien wurde in anderen Versuchen durch vorherige Vergiftung des Tieres mit Nikotin ausgeschlossen.
7. Cholin hat sehr geringe Wirkung auf den galvanometrischen Anschlag der Nervenstämmen. Neurin hat eine herabsetzende Wirkung. (Waller und Sowton [75].)
8. Die Respiration wird nicht beeinflusst.
9. Durchschneiden der Vagi macht keinen Unterschied bei diesen Resultaten.
10. Erhielt das Tier vorher Atropin, so macht sich ein grosser Unterschied bemerkbar; das Fallen des arteriellen Druckes tritt nicht ein, obwohl noch eine geringe Erweiterung der Bauchgefäße stattfindet. Gewöhnlich sogar bringt die Injektion von Cholin nach Atropin ein Ansteigen an Stelle des Fallens des Blutdruckes hervor.

In all diesen Einzelheiten stimmen Cholin und die aus der Cerebrospinalflüssigkeit isolierte Substanz vollkommen überein. Wie genau die Übereinstimmung ist, lässt sich aus den zahlreichen Kurven ersehen, die in unserer

Originalmitteilung wiedergegeben werden. Hier genügt es, eine typische Kurve zu geben, die das Fallen des Druckes und die begleitende Gefässerweiterung, registriert durch Edmunds Intestinal-Onkometer, zeigt (Fig. 14).

Es ist selbstverständlich unmöglich mit einer Probe alle die physiologischen Nachweise durchzuführen, die unter obigen zehn Nummern ange-

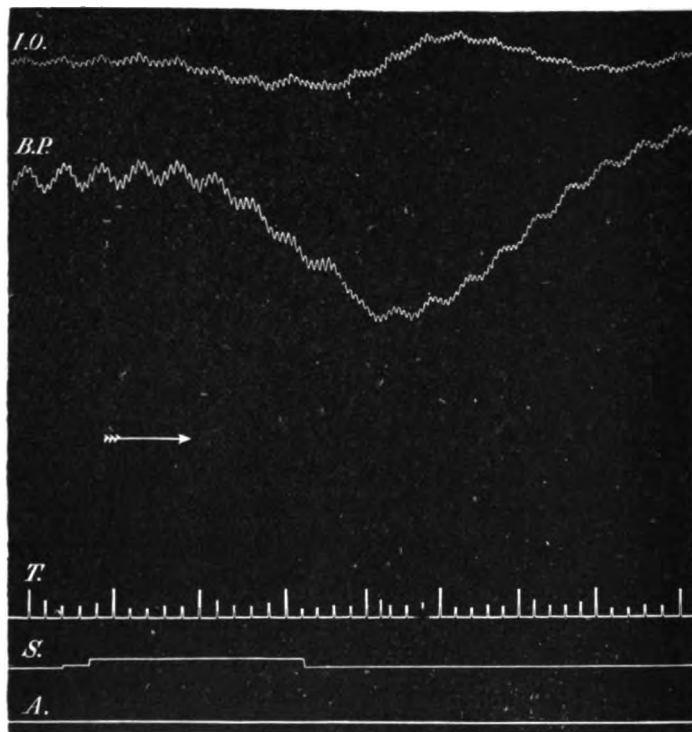


Fig. 14.

Kurve des intestinalen Onkometers (I.O.) und arteriellen Blutdruckes (B.P.) einer Katze. 10 ccm von Cerebrospinalflüssigkeit eines Falles von Dementia paralytica wurden injiziert. Derselbe Effekt wurde bei demselben Tiere mit 2ccm einer 0,2%igen Cholinlösung erzielt. Die Blutdrucksenkung ist zuerst hauptsächlich kardialen Ursprungs, denn die Onkometerkurve folgt zuerst dem arteriellen Blutdruck passiv. Sie steigt aber bald, eine Erweiterung der peripheren Gefässe andeutend. T Zeit in Sekunden, S Signallinie, A Abszisse. Originalgrösse.

geben sind. Der am leichtesten ausführbare Nachweis, den ich gewöhnlich als „den“ physiologischen Nachweis bezeichne, ist das Fallen des Blutdrucks mit begleitender intestinaler Gefässerweiterung. Dann erhält das Tier eine kleine Quantität Atropin und eine weitere Injektion von Cholin ruft dann kein Fallen, sondern möglicherweise ein Ansteigen des Blutdruckes hervor.

Es ist unnötig die physiologische Wirkung von Neurin voll zu beschreiben, da es nie in der Cerebrospinalflüssigkeit oder in dem Blute dieser

Patienten gefunden wurde. Es genügt anzugeben, dass es viel giftiger ist, das Herz affiziert (die Wirkung auf das Herz wird durch Atropin neutralisiert), eher eine Konstriktion als Erweiterung der peripheren Gefäße hervor-

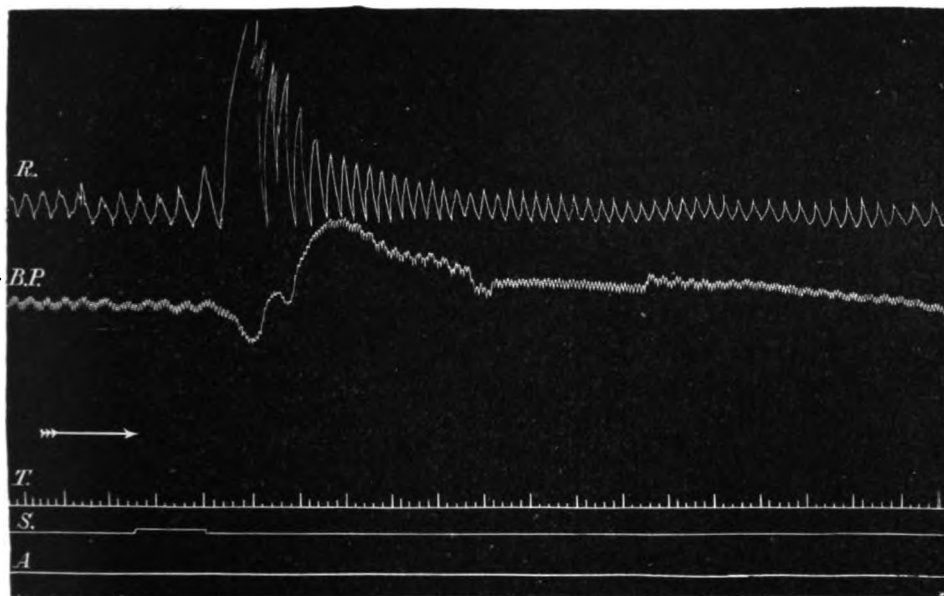


Fig. 15.

Effekt der Injektion (Katze) von 2,5 ccm einer 0,1%igen Lösung von Neurin. In der Kurve (R) ist jeder Aufwärtstrich durch eine Inspiration verursacht. Der Anstieg der Respirationsbewegung und das darauffolgende Fallen ist zu bemerken. Bei der Blutdruckkurve tritt ein Fallen ein, dem ein ausgesprochenes Ansteigen folgt, welches durch Konstriktion der peripheren Gefäße bedingt wird. Halbe Originalgrösse.

ruft, die Atembewegungen stimuliert und dann paralyisiert und eine curare-ähnliche Wirkung auf die willkürlichen Muskeln ausübt.

Ich habe eine typische Kurve ausgewählt, welche die Wirkung auf Blutdruck und Atmung zeigt (Fig. 15). Bei dem physiologischen Nachweis von Cholin und Neurin kann nie eine Verwechslung entstehen.

3. Chemische Reaktionen des Cholins und Neurins.

Die wiederholte Behandlung mit absolutem Alkohol, die wir in der oben erwähnten Methode zur Darstellung der Base aus der Cerebrospinalflüssigkeit und dem Blute der betreffenden Patienten anwandten, hatte zu ihrem Zwecke die Entfernung von Eiweiss und Ammonium- und Kalisalzen. Um die geringe Beimengung dieser anorganischen Salze so weit als möglich auszuschliessen, ist es von Bedeutung, dass der verwendete Alkohol so wasserfrei wie möglich ist. Der letzte Rückstand war zuerst kristallinisch, zog aber bald Feuchtigkeit aus der Luft an. Er ist löslich in Wasser, physiologischer Salz-

lösung und Alkohol, aber unlöslich in Äther. Bei der Fäulnis entwickelt sich der Geruch von Ammoniak und Trimethylamin. Die Lösung in Wasser oder physiologischer Salzlösung gibt weisse Niederschläge mit Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure und Quecksilberchlorid. Sie gibt einen bräunlichen Niederschlag mit einer Lösung von Jod in Alkohol oder Jodkalium, einen gelben Niederschlag mit Goldchlorid und mit Platinchlorid. Die alkoholische Lösung gibt mit Goldchlorid einen Niederschlag von kleinen gelben Kristallen, die in heissem Wasser und Alkohol löslich sind, unlöslich in Äther.

In allen diesen Punkten stimmt die Base aus der Cerebrospinalflüssigkeit oder dem Blute genau mit Cholin überein.

Die zwei Basen Cholin und Neurin lassen sich leicht durch ihre Chromate unterscheiden, da Neurinchromat fast unlöslich, dagegen Cholinchromat leicht löslich in kaltem Wasser ist (Cramer [76]). Cramer konstatierte ferner auch die Abwesenheit von Neurin bei der Zersetzung des Protagons.

Der nach meiner Erfahrung am bequemsten anwendbare und empfindlichste von diesen chemischen Nachweisen ist der mit Hilfe von Platinchlorid. Eine alkoholische Lösung von Platinchlorid wird zu einer alkoholischen Lösung des salzsauren Cholin gegeben. Das ausfallende Platinsalz ist von gelblicher Farbe, leicht löslich in Wasser und in dieser Weise unterscheidbar von den Ammoniak- und Kaliumplatinsalzen. Es ist unlöslich in Äther und leicht löslich in 15%igem Alkohol.

Beim Verdunsten der 15%igen alkoholischen Lösung zur Trockne bei niedriger Temperatur (40°) kristallisiert es in gelben Oktaedern.

Der Versuch, eine Substanz nur durch ihre Kristallform zu identifizieren, ist immer gefährlich. Es ist wohlbekannt, dass die Platinchloride von Kalium, Ammonium und Gallensalzen sehr ähnlich kristallisieren. Deshalb untersuchten wir in Fällen, wo genügend Material vorlag, den Charakter des Cholinplatinchlorids weiter und fanden, dass seine Löslichkeit, der Platingehalt und die Tatsache, dass es beim Erhitzen Trimethylamin liefert, genügen, um es endgültig von anderen zu unterscheiden.

Wenn Platincholinchlorid aus wässriger Lösung kristallisiert, so bilden sich Kristalle von sechsseitigen Tafeln und Nadeln von gelber Farbe. Diese bilden gewöhnlich merkwürdige Aggregationen mit vier Strahlen, wovon einer gewöhnlich viel länger als die anderen ist (Donath [77]). Diese Kristalle werden von Donath als typischer betrachtet wie die Oktaeder, die Mott und ich beschreiben und bilden einen weiteren mikroskopisch-chemischen Nachweis für kleine Mengen Cholin.

Die Hauptresultate, welche wir bei den Fällen von Dementia paralytica erhielten, sind in folgendem zusammengestellt.

Die Cerebrospinalflüssigkeit von Patienten, die an dieser Krankheit leiden, enthält eine giftige Substanz, die aus dem Zerfall des Nervengewebes,

hauptsächlich des Gehirns, herstammt. Wir erhielten den chemischen Beweis des Vorhandenseins eines Nukleoproteids in der Flüssigkeit, und obwohl die Menge des Nukleoproteids gewöhnlich nicht genügt, um ausgedehnte intravaskuläre Gerinnung hervorzurufen, wenn die Flüssigkeit Tieren injiziert wird, sind wir doch der Ansicht, dass die Gegenwart von selbst kleinen Mengen, die fortwährend in die Cerebrospinalflüssigkeit sich ergiessen, sich in den perivaskulären Lymphgefäßen sammeln und von da ins Blut übergehen, schädliche Wirkung haben. Es drängte sich uns die Idee auf, dass eine Zunahme der Gerinnbarkeit des Blutes in den kleinen Gefäßen der Gehirnregion, welche durch das Nukleoprotein hervorgebracht wurde, einen bestimmenden Einfluss bei der Erzeugung von venöser Stagnation bilden könnte und so die akuten Manifestationen oder Anfälle von apoplektiformer oder epileptoider Natur der Patienten verursachen könnte.

Die andere toxische Substanz, deren Isolierung uns gelang, ist Cholin. Das Vorhandensein von Cholin in der Cerebrospinalflüssigkeit und im Blute ist ein klares Zeichen des Zerfalls des Nervengewebes. Cholin ist jedoch nicht sehr giftig. Glycerinphosphorsäure und Milchsäure sind noch weniger toxisch.

Trotzdem hat auch Cholin einige Wirkung. Eine schwache Zirkulation und fettige Entartung des Herzens sind häufige Begleiter der letzten Stadien der Krankheit, speziell auch einer Reihe von Anfällen und die Idee erscheint möglich, dass Cholin dies teilweise erklärt. Eine einzige Dosis Cholin hat beim Hunde oder der Katze nur wenig Wirkung auf das Herz. Jedoch hat sie einigen Effekt und es ist durchaus möglich, dass der andauernde Erguss von kleinen Mengen Cholin in das Herzgewebe mit der Zeit Herzschwäche und selbst Degeneration hervorrufen könnte.

Nach häufigen Konvulsionen fällt der Blutdruck dieser Patienten (gemessen mit dem Sphygmometer) bedeutend. Er steigt wieder nach einigen Tagen, nachdem die Anfälle aufgehört haben. Es kann kein Zweifel sein, dass die Konvulsionen mit dem Zerfall von Nervengewebe in Verbindung stehen, und wir halten es daher für wahrscheinlich, dass das so in Freiheit gesetzte Cholin für das Fallen des Blutdrucks, der dann statthat, verantwortlich ist.

Ob Cholin die Anfälle selbst erklärt, ist eine andere Frage. Wir konnten nie einen ähnlichen Anfall bei unseren Versuchen an narkotisierten Tieren hervorbringen, selbst als wir starke Dosen der Base in die Karotis injizierten. Donath (77) jedoch gab an, dass er durch die Injektion des Materiales in die Gehirns substanz in der Gegend der sensomotorischen Gebiete konvulsive Anfälle bei Tieren hervorrief. Sollte sich dies bestätigen, so wäre es ein Zeichen dafür, dass Cholin ein toxischeres Material ist, als Mott und ich es annahmen.

4. Cholin im Blut und der Cerebrospinalflüssigkeit bei anderen Degenerationskrankheiten des Nervensystems.

Wir sahen soeben, dass bei der Dementia paralytica die degenerativen Veränderungen, die in dem Zentralnervensystem vor sich gehen, in Verbindung stehen mit der Gegenwart von Zerfallsprodukten dieser Degeneration in der Cerebrospinalflüssigkeit und im Blut.

Bei der Untersuchung des Blutes steht gewöhnlich nur eine kleine Menge Material zur Verfügung, und um einen befriedigenden Beweis für die Gegenwart von Cholin zu erhalten, muss der alkoholische Auszug stark eingedampft werden. Es ist deshalb nötig, die Anzahl der damit anzustellenden Versuche zu beschränken. Die zwei Nachweise, auf die Mott und ich uns hauptsächlich stützten, sind: 1. die physiologische Wirkung auf den Blutdruck und 2. die chemische Reaktion mit Platinchlorid. Diese beiden Nachweise sind, wenn positiv, vollständig beweisend für die Gegenwart von Cholin.

Die einzige andere organische Substanz, die mir bekannt ist und dieselbe physiologische Wirkung hat, ist Spermin (Dixon [78]), aber die chemischen Reaktionen dieser Substanz sind so verschieden von denen des Cholins, dass keine Gefahr vorliegt, die beiden zu verwechseln.

Gallensalze, die Croftan (19) im Blute nachwies, geben eine Platinverbindung von ähnlicher kristallinischer Form und Farbe wie Cholin, wenn die Kristallisation aus 15%igem Alkohol erfolgt. Aber wenn die Kristalle, wie bei Donaths Methode, durch Verdunstung eines wässerigen Auszuges erhalten werden, so sind die merkwürdigen Kristalle der Cholinverbindung nie zu finden (O. Grünbaum¹⁾). Bei dem physiologischen Nachweis rufen Lösungen der Gallensalze ein geringes Fallen des arteriellen Blutdruckes hervor. Aber sehr starke Lösungen (5%) sind nötig, um das Resultat hervorzubringen, und die Wirkung wird durch Atropin nicht aufgehoben (Edmunds [105]).

Lösungen von Chlorkalium und Chlorammonium rufen ein Fallen des Blutdruckes hervor, aber wiederum wird dieser durch Atropin nicht aufgehoben (Edmunds [105]). Auf die Ähnlichkeit der Platinsalze wurde schon hingewiesen. Beimengung dieser anorganischen Substanzen kann zum grössten Teil ausgeschlossen werden durch die Anwendung von absolut wasserfreiem Alkohol und im Falle sie vorhanden sein sollten, kann das Cholinplatinchlorid durch seine Löslichkeit in Wasser oder in 15proz. Alkohol davon getrennt werden.

Die Anwendung von nicht absolutem Alkohol erklärt wahrscheinlich die von Allen und French (80) an der Methode geübten Kritik. In absolut alkoholischen Lösungen, können Kaliumsalze fast vollkommen aus-

¹⁾ Nach einer Privatmitteilung.

geschlossen werden, und selbst die Menge des Chlorammoniums ist so gering, dass sie kaum das allgemeine Resultat beeinflussen kann, wenn viel Cholin vorhanden ist. Im Verein mit Dr. O. Rosenheim bin ich z. Zt. beschäftigt die Löslichkeit von Cholin und solcher Substanzen, die möglicherweise damit verwechselt werden können, zu bestimmen. Diese Arbeit ist noch nicht abgeschlossen, aber wir dürfen annehmen, dass es gelingen wird einen absolut entscheidenden chemischen Nachweis von Cholin zu liefern.

Allen (81) hat in seiner späteren Arbeit eine Modifikation des Cholin-nachweises mittelst Jod eingeführt, die sich ohne Gefahr der Verwechslung mit anorganischen Chloriden anwenden lässt. Mit Hilfe dieses Nachweises hat er unsere Angaben über die Gegenwart von Cholin im Blute von Patienten, die an ausgedehnter Degeneration des Nervengewebes leiden, bestätigt.

Die Schwierigkeit, Cerebrospinalflüssigkeit während des Lebens zu erhalten, führten Mott und mich dazu bei unseren späteren Arbeiten besondere Aufmerksamkeit auf das Blut zu verwenden. Leider geht Cholin nicht in den Harn über, und es ist daher die Entnahme von kleinen Quantitäten Blut nötig¹⁾. Einige ccm Blut genügen bei einem markanten Fall. Dies ist von praktischer Bedeutung in Fällen wo es schwierig ist zwischen ernsten Fällen organischer Erkrankung und Fällen von sogen. funktioneller Neurose zu entscheiden. Die Ausführung der beschriebenen Nachweise kann dann dem praktischen Arzt bei der Anstellung der Diagnose zu Hilfe kommen.

Normales Blut gibt in diesen Quantitäten negative Resultate. Wenn das Platinsalz aus Alkohol unkristallisiert wird, findet sich möglicherweise eine kleine Anzahl von Oktaedern. Diese mögen von kleinen Quantitäten Cholin herkommen, sind aber wahrscheinlich durch Beimengung von Kalium- oder Ammoniumchlorid hervorgerufen. Dasselbe gilt für gewöhnliche hydropische Ergüsse.

Dementia paralytica ist nicht die einzige Krankheit, bei der Zerfall des Nervengewebes stattfindet. Es war daher vorauszusehen, dass sich Cholin im Blut bei anderen nervösen Krankheiten finden würde, und wir haben es in vielen nachgewiesen. Einige dieser sind Krankheiten des Zentralnervensystems („multiple Sklerose und Hinterstrangsklerose, Combined Sklerosis“ etc.), andere des peripheren Nervensystems (Beri-beri und andere Arten von Neuritis). Die Degeneration der peripheren Nerven bei alkoholischer Neuritis geht aus der beifolgenden Figur hervor (Fig. 16).

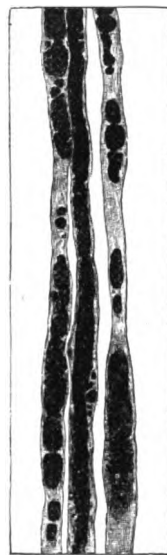


Fig. 16.

Nervendegeneration
bei alkoholischer
Neuritis. Osmium-
säure-Färbung. (S.
Martin.)

¹⁾ Mott und ich konnten kein Cholin im Harn finden, aber Rosenfeld (62) gibt an dass es bei der Verarbeitung von mehreren Litern Harn gefunden werden kann.

Die Kurven, die wir über den physiologischen Nachweis veröffentlicht haben, sind zahlreich, aber die beiden in Fig. 17 und 18 mitgeteilten mögen als typisches Beispiel dienen. Der ausgewählte Fall ist einer von der mit Neuritis verwandten tropischen Krankheit, die Beri-beri genannt wird. Die Blutdrucksenkung vor und der Anstieg nach Atropin zeigt sich sehr deutlich.

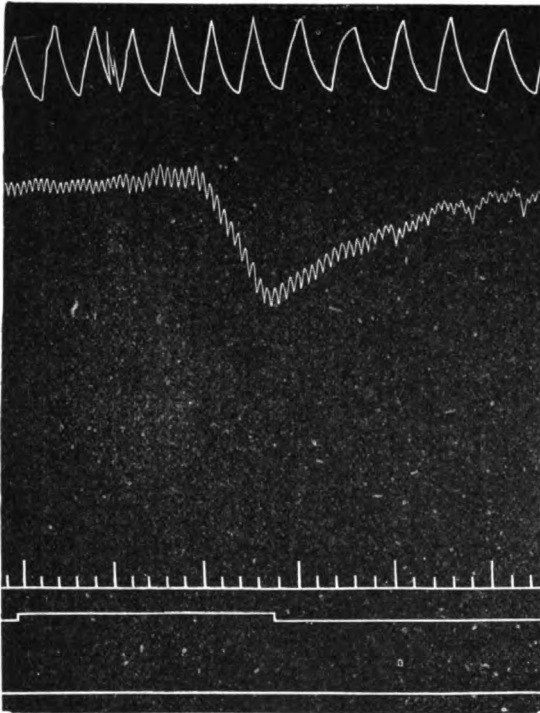


Fig. 17.

Fig. 17. Die obere Linie repräsentiert die mit der Tambourmethode registrierte Atmung. Die nächste Linie ist der Blutdruck der Karotis. Die dritte, die Zeitmarkierung in Sekunden, die nächste die Signallinie, die die Dauer der Injektion angibt. Die unterste Linie ist die Abszisse des Blutdruckes.

Wie gewöhnlich hatte die Injektion keinen Einfluss auf die Atmung. Das Volumen der das aktive Material enthaltenden Salzlösung war 5 ccm, injiziert in die äussere Jugularis.

Fig. 17 zeigt das Fallen des arteriellen Blutdruckes, wie es durch die Injektion eines aus 10 ccm Blut eines Falles von Beri-beri erhaltenen Extraktes hervorgerufen wurde.

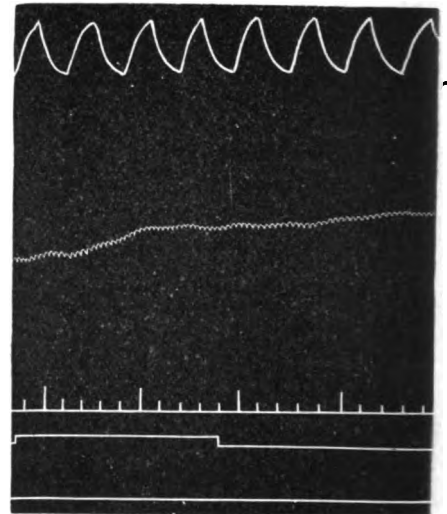


Fig. 18.

Fig. 18. Das Resultat der Injektion desselben Volumens derselben Lösung bei der gleichen Katze nach Atropin. Ein Anstieg des Blutdruckes findet nun statt.

Seit Beendigung unserer gemeinschaftlichen Arbeit über diesen Gegenstand hat Dr. Mottt (83) weitere Untersuchungen über den Wert des Cholin-nachweises (d. h. den chemischen Nachweis) angestellt bei der akuten Degeneration des Nervensystems und kam zu dem Schlusse, dass der Nachweis nur dann nützlich sei zur Entscheidung, ob ein Fall organisch oder funktionell ist, wenn die organische Krankheit während der Zeit der Blutentnahme akut

ist. Er ist daher speziell dann anwendbar, wenn neue Symptome sich einstellen, die auf irritative oder destruktive Prozesse deuten.

Seit der Publikation unserer Abhandlungen haben mehrere Forscher sich demselben Problem gewidmet und bestätigen, trotz der obenerwähnten Kritik, die Hauptresultate unsere ursprünglichen Angaben.

Gumprecht (84) untersuchte Cerebrospinalflüssigkeit und fand geringe Spuren von Cholin im normalen Zustand. Dieses wird enorm vermehrt nicht nur bei allgemeiner Paralyse sondern auch bei vielen anderen Krankheiten des Nervensystems. Er richtete seine Aufmerksamkeit besonders auf akute Krankheiten wie Meningitis.

Donath (85) beschäftigte sich auch hauptsächlich mit Cerebrospinalflüssigkeit, aber machte auch einige Beobachtungen über Blut. Die Cerebrospinalflüssigkeit wurde durch Lumbalpunktion während des Lebens erhalten. Er führte einige neue Einzelheiten in die angewandte Methode ein, um den Nachweis sicherer zu machen. Er findet ohne Ausnahme Cholin bei organischen Nervenkrankheiten und gibt eine lange Liste der untersuchten Fälle. Es fehlt bei funktionellen Krankheiten. Es ist interessant, dass in einem der Fälle von Neurasthenie, die er untersuchte, der Ausfall positiv war. Dies lässt entweder eine unkorrekte Diagnose vermuten, oder, wenn die Diagnose richtig war, ist Neurasthenie nicht immer eine rein funktionelle Krankheit.

Dana und Hastings (86) haben die Cerebrospinalflüssigkeit einer grossen Anzahl von Fällen untersucht hauptsächlich vom Standpunkt der Cyto-Diagnose aus, aber in zwei Fällen von alkoholischer Psychose, wo sie auch nach Cholin fahndeten, fanden sie es.

Otto Grünbaum¹⁾ hat noch später die Frage untersucht und da diese Arbeit nach dem Erscheinen der obigen Kritiken ausgeführt wurde, kann sie als die befriedigendste Serie von den bis jetzt gemachten Versuchen angesehen werden. Seine Resultate bei dem chemischen Nachweis im Blut waren die folgenden:

Im normalen Blut ist Cholin nicht vorhanden.

In vier Fällen von Herpes zoster, wo die degenerativen Veränderungen leicht waren, war das Resultat gleichfalls negativ. Die degenerativen Veränderungen müssen daher ziemlich ausgedehnt sein, um ein positives Resultat zu geben. In vier Fällen von Hysterie und einem Falle von Tabakvergiftung war das Resultat ebenfalls negativ.

Er erhielt positive Resultate in drei Fällen von allgemeiner Sklerosis, in zwei von Paralysis agitans, in drei von dorsaler Tabes, in einem von progressiver Muskel-Atrophie, in zwei von transverser Myelitis und einem von Myasthenia gravis.

¹⁾ Nach einer Privatmitteilung.

In einem Falle von progressiver Muskel-Atrophie, in einem von allgemeiner Sklerosis und in einem Falle von transverser Myelitis erhielt er negative Resultate. Aber dies spricht nicht gegen den allgemeinen Schluss, denn in all diesen Fällen hatte die Krankheit ein Ruhestadium erlangt.

In einer zweiten von Donath (87) veröffentlichten Abhandlung dehnte dieser seine Untersuchung auf die Cerebrospinalflüssigkeit aus und zeigte, dass die Quantität der Phosphorsäure vermehrt ist, wenn die degenerative Läsion stark ist. Dies ist zu erwarten, denn Phosphorsäure wie Cholin ist ein Produkt der Lecithinzersetzung. Er fand weiter, dass bei funktionellen Erkrankungen wie Epilepsie, Melancholie und Hysterie, diese Vermehrung der Phosphorsäure nicht stattfindet.

Donaths Arbeiten in Deutschland wie die von Mott und mir in England, riefen nützliche Kritik hervor, den sichersten Anreiz zu erneuter Forschung. Mansfeld (88) gibt an, dass Donaths Kristalle nur aus Chlorammonium bestünden. Aber Donath (89) hat in seiner letzten Arbeit diese Kritik genügend zurückgewiesen. Er dokumentiert ferner bestätigende Beweise seiner Ansichten durch die Arbeit von S. A. K. Wilson (90), der Cholin in 30 Fällen von organischer Nerven-Erkrankung und nicht bei funktioneller Neurose fand. Er hebt die Wichtigkeit des Nachweises für die differentielle Diagnose hervor. Rosenfeld (82) hat ebenfalls ähnliche Resultate erhalten, und ebenso Coriat (91).

Der letztgenannte Forscher widmete sich einem Problem, dessen Erwähnung ich bis zuletzt aufgeschoben habe, nämlich, welcher Natur die Ursachen der Lecithinzersetzung während des Lebens sind. Er bringt ziemlich viel Beweise vor, dass sie durch eine Enzymtätigkeit hervorgebracht wird, obwohl es ihm bis jetzt nicht gelungen ist dieses Enzym zu isolieren. Früher hatten schon Kutscher und Lohmann (92) in dieser Hinsicht gearbeitet. Sie fanden Cholin und Glycerinphosphorsäure unter den Endprodukten der Autodigestion von Pankreas und Hefe, aber konnten kein Enzym im Gehirn finden, das imstande wäre Lecithin zu zerlegen. Die Art, in der Lecithin zerlegt wird, ob durch Enzyme oder andere Mittel, muss noch als „sub judice“ betrachtet werden.

Vincent und Cramer (56) fanden in den Extrakten von Nervengewebe nicht nur Cholin, sondern auch eine andere organische Substanz, die bis jetzt noch nicht identifiziert wurde, aber deren Blutdruck herabsetzende Wirkung grösser als die des Cholins ist. Ihre Wirkung wird durch Atropin nicht aufgehoben. Sie schliessen ferner, dass der physiologische Nachweis für Cholin nicht zuverlässig ist, da normales Blut, bei der Injektion in ein anderes Tier, ein Fallen des Blutdruckes hervorruft, eine Tatsache, die schon lange bekannt ist. Sie stellten keine Untersuchung mit pathologischem Blut oder Cerebrospinalflüssigkeit an, sind aber trotzdem der Meinung, dass Motts und meine Ansichten unwahrscheinlich und kaum annehmbar seien.

5. Wallers Degeneration von Nerven, experimentell hervorgerufen.

Nimmt man irgend eine tierische Zelle, wie eine Amöbe, und teilt sie in zwei Teile, wovon ein Teil den Zellkern besitzt und der andere nicht, so fährt der erstere fort zu leben und zu gedeihen, während der letztere entartet und abstirbt. Diese allgemeine Wahrheit betreffs der Wichtigkeit des Zellkerns bei der Regulierung der Ernährung der Zelle erlangt besondere Wichtigkeit, wenn sie auf die Einheiten des Nervensystems angewandt wird, da die Tatsache, dass Achsencylinder entarten, wenn sie von dem Zellkörper, aus dem sie auswachsen, abgeschnitten werden, den Physiologen eine der wertvollsten Methoden zum Nachweis und Unterscheidung von Nervenfasern lieferte. Die Degeneration des jenseitigen Segmentes der Nervenfasern ist eine rasche und markante Veränderung, die nach ihrem Entdecker „Wallers Degeneration“ genannt wird. Die langsamen atrophischen Veränderungen in dem diesseitigen Segment, welche eintreten, wenn keine Regeneration erfolgt, sind als „Nichtgebrauchs-Atrophie“ bekannt. Unter diesen Umständen sind die chromatolytischen Veränderungen in dem Protoplasma-Anteil der Zelle beweisend für die relative Untätigkeit des Zellkörpers.

Das mikroskopische Bild der degenerierten Nerven-Fasern ist wohlbekannt, und Mott und ich (74), indem wir das Gebiet vom chemischen Standpunkte aus angriffen, suchten die chemischen Vorgänge mit diesen histologischen Strukturveränderungen zu vergleichen und ihnen einzuordnen.

Zu diesem Zwecke nahmen wir eine Reihe von Katzen und zerschnitten an ihnen beide Ischiadici in dem oberen Teil der Hüfte. Die Tiere wurden zu verschiedenen Zeiten nach dieser Operation getötet, ihr Blut gesammelt und die Nerven selbst sowohl histologisch wie chemisch untersucht. Die hauptsächlichste histologische Methode, die angewandt wurde, war Marchis Reaktion. Unser Hauptzweck bei der Blutuntersuchung war festzustellen, ob Cholin vorhanden war, und die makro-chemischen Methoden bei der Untersuchung der Nerven bestanden hauptsächlich in der Feststellung des Verhältnisses von Wasser zu fester Substanz und der Quantität Phosphor in der festen Substanz.

Versuche mit dem Blut. Diese mögen kurz angegeben werden. Die benutzten Methoden waren dieselben wie die bei dem menschlichen Blut beschriebenen.

Das Blut von normalen Katzen enthält nur geringste Spuren von Cholin. Einige Kristalle werden gewöhnlich bei dem Platinnachweis gefunden, obwohl es möglich ist, in Rücksicht auf neuere Kritik, dass einige oder alle dieser Kristalle einer kleinen Beimengung von Chlorkalium oder Chlorammonium zuzuschreiben sind. Die Menge dieser Kristalle war zu gering, um genauere Untersuchung möglich zu machen. Wenn Cholin vorhanden,

ist die Menge zu gering, um den physiologischen Nachweis zu ermöglichen, bei Anwendung von 20 oder 30 ccm.

Wenn Anzeichen der Degeneration auftraten, zeigte sich ein Beweis des chemischen Zerfalls von Lecithin durch die Gegenwart von Cholin im Blut; es konnte 3 oder 4 Tage, nachdem die Operation der Nerven-Zerschneidung stattgefunden hatte, nachgewiesen werden. In einem markanten Fall findet sich anstatt einiger verstreuter Kristalle das ganze Uhrglas damit bedeckt. Die grösste Ausbeute an Kristallen und den markantesten Fall des Blut-



Fig. 19.



Fig. 20.

Fig. 19. Resultat der Injektion von Cholin erhalten aus 30 ccm Blut einer Katze, 8 Tage nach der Durchschneidung beider Ischiadici.

Fig. 20. Resultat der Injektion derselben Menge nach Atropin.

druckes gab der Fall der „8 Tage-Katze“. Zu dieser Zeit zeigte Marchis Methode ausgeprägte histologische Degeneration. Die Blutdrucksenkung wurde durch Atropin aufgehoben (Fig. 19 und 20).

Chemische Untersuchung der Nerven. Diese wurden sorgfältig auspräpariert, gewogen, bei 110° C bis zu konstantem Gewicht getrocknet und wieder gewogen. Der Trockenrückstand wurde zur Phosphorbestimmung benutzt. In Anbetracht des geringen Gewichtes der Nerven glaubten wir, dass dies genauere Resultate geben würde, als der Versuch einer Isolierung der Fettsubstanz und einer Phosphorbestimmung darin.

Der getrocknete Nerv wurde in 5%iger Salzsäure 3 Wochen ausgelaugt, um anorganische Phosphate zu entfernen. Durch diese Behandlung wird an-

scheinend der als Nuklein oder Nukleoproteid gebundene Phosphor entfernt, denn in vielen der Nerven späteren Datums war bedeutende nukleäre Proliferation mikroskopisch vorzunehmen, und doch konnte kein oder wenig Phosphor von den Nerven nach dieser Behandlung mit Salzsäure erhalten werden. Der erhaltene Phosphor kam daher ganz oder hauptsächlich aus dem phosphorhaltigen Fett. Die Nerven wurden dann auf dem Wasserbad bei 100° in rauchender Salpeter-Schwefelsäure gelöst, unter gelegentlicher Hinzufügung einer kleinen Menge Kaliumchlorat. Die Säureerhitzung wurde mehrere Stunden fortgesetzt. Das so erhaltene Phosphat wurde mit Molybdänsäure gefällt, der gelbe Niederschlag gewaschen und in verdünntem Ammoniak gelöst und dann mit Magnesiamischung gefällt. Der Niederschlag wurde verascht und als Magnesiumpyrophosphat gewogen und als Phosphor berechnet.

Die folgende Tabelle gibt die Hauptresultate. Einzelheiten bezüglich des Cholins im Blut und des histologischen Befundes der Nerven sind beigefügt.

Tage nach der Durchschneidung	Ischiadici der Katzen			Zustand des Blutes	Zustand der Nerven.
	Wasser	Feste Substanz	Phosphor % in fester Substanz.		
Normal	65,1	34,9	1,1	Cholin nicht vorhanden Cholin vorhan- den	Nerven reizbar und histolog. normal. Reizbarkeit fehlt. Degeneration be- ginnt.
1—3	64,5	35,5	0,9		
4—6	69,3	30,7	0,9		
8	68,2	31,8	0,5	Cholin reichlich	Degeneration durch Marchi-Reaktion nachweisbar.
10	70,7	29,3	0,3		
13	71,3	28,7	0,2		
25—27	72,1	27,9	Spur	Cholin nicht vorhanden	Marchi-Reaktion noch vorhanden, aber Absorption des degenerierten Fet- tes beginnt.
29	72,5	27,5	0,0		
44—60	72,6	27,4	0,0	,	Fettabsorption voll- ständig.
100—106	66,2	33,8	0,9	,	Wiederkehr der Funktion. Nerv re- generiert.

Wir sehen aus der obigen Tabelle, dass die Nerven bis zum dritten Tag reizbar und chemisch und histologisch gesund blieben. Nach dieser Zeit treten Zeichen von Degeneration ein. Die Menge von phosphorhaltigem Material in den Nerven verringerte sich etwas und eine kleine Menge Cholin erschien im Blut. Am oder um den achten Tag wurde die Marchische

Reaktion stark. Dieser Tag fällt mit einer grossen Abnahme der Menge des Phosphors in den Nerven zusammen und mit dem Erscheinen einer grossen Menge Cholin im Blut.

Die Marchische Reaktion blieb auf ihrem Höhepunkte bis zum 13. Tag und die Phosphormenge in den Nerven nahm ab. Auch die Menge Cholin im Blute nahm ab. Es scheint daher, dass von den Abbauprodukten des Lecithins das Cholin zuerst entfernt wird, der Phosphor jedenfalls in der Form von Phosphorsäure demnächst, und das phosphorfreie Fett, das zurückbleibt, gibt die schwarze Reaktion mit Marchis Reagens. Dieses Fett wird aber mit der Zeit resorbiert.

Am 27. Tag war der Phosphor fast und am 29. Tag vollständig verschwunden. Die Entfernung des Fettes hatte ebenfalls begonnen, so dass die Teile, die sich mit Marchis Flüssigkeit färben, weniger zahlreich waren.

Am 44. Tag war die Entfernung des Fettes fast vollständig und wenig blieb übrig ausser geschrumpften leeren Nervenröhren und Bindegewebe. Diese Zeit ist jedoch wechselnd, denn der Zustand war bei einer anderen Katze 60 Tage nach der Operation nicht so weit fortgeschritten. Auf jeden Fall ist die Zeit der vollständigen Entfernung der Fettanteile eine frühe im Vergleich mit dem Zentralnervensystem.

Regeneration beginnt ungefähr um dieselbe Zeit, d. h. um den 60. Tag in Nerven, die sich spontan vereinigt hatten, und ein wenig früher in Fällen, wo die freien Enden der Nerven zusammengenäht wurden.

Am 100. bis zum 106. Tag war die Regeneration gut ausgeprägt, speziell in den sensorischen Fasern, und die Nerven waren wieder reizbar. Die Fasern waren fein, und viele waren markhaltig; sie färbten sich normal. Ihr chemischer Zustand war ebenfalls fast normal. Das erste Zeichen der Rückkehr von Phosphor wurde mit dem Beginn der Myelinreaktion am 60. Tage beobachtet, aber am 100. Tage war er ausgeprägt.

In normalen Nerven ist der Gehalt an Phosphor ein wenig über 1%. In den regenerierten analysierten Nerven betrug er ein wenig unter 1%.

Ob aller Phosphor in den regenerierten Fasern in der Markscheide war oder teilweise in dem verhältnismässig grossen Achsenzylinder, ist unmöglich zu sagen.

In bezug auf den Wassergehalt der Nerven zeigt die Tabelle, dass er mit der Degeneration zunimmt und hoch bleibt während der Resorption. Er fällt auf das Normale, wenn die Regeneration beginnt. Die degenerierten Nerven zeigen unter dem Mikroskop eine lose Textur und Vergrösserung der Lymphräume, welche, wenigstens zum Teil, für die Zunahme des Wassergehaltes aufkommen.

Dies zeigt sich in den folgenden Figuren (Fig. 21 und Fig. 22), in welchen ein transversaler Schnitt durch einen degenerierten Nerv, 8 Tage nach der Operation (Fig. 22), dem normalen Zustand (Fig. 21) gegenüber gestellt ist.

Wir machten keine speziellen Studien über die zentralen Endigungen der abgeschnittenen Nerven. Diese Untersuchung wurde dagegen von Noll (93) ausgeführt. Er arbeitete teilweise mit grossen Tieren (Pferden) und konnte so genügend Material des zentralen Endes erhalten, sowohl zur histologischen wie zur chemischen Untersuchung. Entsprechend der sogenannten „Nichtgebrauchs“-Atrophie fand er Verminderung des phosphorhaltigen Fettes (das er als Protagon bezeichnet) in diesem Gebiete, aber die Verminderung ist nicht so markiert wie in dem peripheren Teile des Nerven. Er gibt die Zeit des Verschwindens des phosphorhaltigen Fettes in dem peripheren Ende des Nerven zu 28 Tagen an. Dies und seine anderen Resultate stimmen sehr gut mit unseren überein.

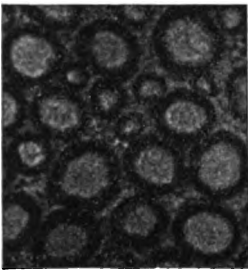


Fig. 21.

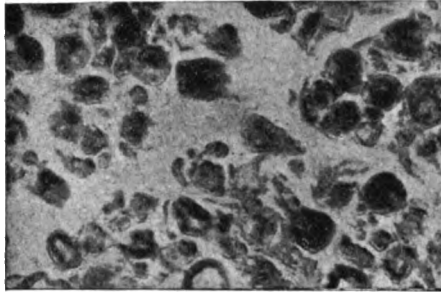


Fig. 22.

Fig. 21. Transversaler Schnitt eines normalen motorischen Nerven. Marchi's Methode. 700 linear. Vergrösserung.

Fig. 22. Transversaler Schnitt eines Nerven, 8 Tage nach der Operation. Dieselbe Vergrösserung.

Ich möchte noch erwähnen, dass vor Beginn unserer gemeinschaftlichen Arbeit Mott (94) einige vorläufige Versuche derselben Natur gemacht hatte, die er zusammen mit Barratt (95) fortsetzte. Das Rückenmark, an dessen einem Ende Degeneration eingetreten war, bedingt durch eine Läsion in der entgegengesetzten cerebralen Hemisphäre (am Menschen), wurde der Länge nach in zwei Teile geteilt. Das Fett wurde aus beiden extrahiert. Der Rückstand aus dem degenerierten Teile war grösser, enthielt aber weniger Phosphor als der von der gesunden Seite. Die degenerierte Seite war auch wasserhaltiger.

Histologische Untersuchung der Nerven. Hier gibt es wenig Neues zu berichten. Die an diesem Teil der Untersuchung Interessierten finden in unserer ausführlichen Abhandlung vollständige Protokolle jedes Versuches und eine grosse Anzahl von Mikrophotographien der entarteten Nerven. Es möge jedoch hier kurz angegeben werden, dass bei Wallers Degeneration Veränderungen in allen Teilen der Nervenfasern vor sich gehen. Die auffallendsten Veränderungen sind die der Markscheide, wo Fragmen-

tation unter Bildung von unregelmässigen Tröpfchen von „Myelin“ eintritt. Auf diesem Umstand beruhen die meisten Färbungsreaktionen, die wir verlässlich benutzen, um degenerierte Nervenfasern zu entdecken. Der Achsenzylinder unterliegt einem entsprechenden Abbau und hierauf beruht der eintretende Funktionsverlust. Im Neurolemm treten auch Veränderungen ein. Die Zellkerne vermehren sich; wir bemerkten dies in den Präparaten, die wir von der Katze machten, deren Nerven acht Tage vorher durchschnitten wurden, aber nicht vor dieser Zeit. Im Zentralnervensystem, wo die Fasern kein Neurolemm besitzen, ist natürlich keine Zellkernvermehrung vorhanden, aber ein vermehrtes Wachstum der Neuroglia tritt dafür auf. Es ist möglich, dass dieses vermehrte Wachstum der Neurolemmzellen in dem einen Falle und das der Neuroglia im andern Falle das Resultat einer durch die Produkte des chemischen Zerfalls hervorgerufenen Irritation sind.

6. Regeneration von Nerven.

Unsere Arbeit über Degeneration führte uns neuerdings dazu das damit zusammenhängende Gebiet der Regeneration aufzunehmen, und wir haben schon eine vorläufige Notiz über diesen Gegenstand veröffentlicht (96).

Durch das mikroskopische Studium der zentralen Teile der abgeschnittenen Nervenstämme gelangten wir zu dem Schluss, dass die Tätigkeit der Neurolemmzellen mit der Entwicklung neuer Nervenfasern in Zusammenhang steht. Frühzeitig vermehren sie sich und später scheinen sie im Verein mit Phagocyten zur Entfernung der entarteten Myelintröpfchen beizutragen. Weiterhin verlängern sie sich und erscheinen endweise verbunden, indem sie so zur Bildung von anscheinend embryonalen Nervenfasern führen. Je mehr wir jedoch in dieser Richtung arbeiteten, desto mehr gelangten wir zur Überzeugung, dass die Ansicht derjenigen, die an die rein periphere Theorie der Nervenregeneration glauben, falsch ist. Wie Howell und Huber (97) dies so gut ausdrücken, sind die peripheren Gebilde beschäftigt mit der Vorbereitung des Gerüstes, aber der Achsenzylinder, der Hauptteil der Nervenfaser, hat einen ausschliesslich zentralen Ursprung.

Die augenscheinliche Tätigkeit der Neurolemmzellen hängt in gewissem Grad, wahrscheinlich in Beziehung auf Ernährung, zusammen mit der erfolgreichen Wiederherstellung des geteilten Nerven. An Orten, wie in dem Zentralnervensystem, wo das Neurolemm nicht existiert, ist die Entfernung des degenerierten Nervenfettes nicht nur ein sehr langsamer Vorgang, sondern es tritt auch Regeneration nicht auf.

Der Achsenzylinder und seine Scheide muss notwendigerweise für beschreibende Zwecke separat behandelt werden; aber es besteht wenig Zweifel, dass funktionell alle Teile einer Nervenfaser als ein organisches Ganzes betrachtet werden müssen, mit innigen Beziehungen von Ernährungs- und Stoffwechselvorgängen.

Eine irgendwie vollständige Diskussion dieser vielumstrittenen Frage würde jedoch nicht in einen Artikel über Biochemie gehören, und ich will mich daher mit der Erwähnung eines Versuches begnügen, den wir ausführten, und der uns einen wichtigen Beweis zu liefern scheint zugunsten der zentralen Lehre der Regeneration. Es ist dies ein uns von Professor Gotch vorgeschlagener Versuch, er wurde sowohl am Affen wie an der Katze ausgeführt. Ein grosser Nerv wurde zerschnitten und seine Enden zusammengenäht. Nach einer genügend langen Zeit liess uns die Wiederherstellung der Funktion eine stattgehabte Regeneration annehmen. Der Nerv wurde freigelegt. Die Vereinigung der zwei Enden wurde als beendet gefunden und der Nerv war sowohl ober- als unterhalb der Vereinigung reizbar. Ein Stück des Nerven wurde dann ungefähr 2,5 cm unterhalb der Vereinigung herausgeschnitten, und bei seiner histologischen Untersuchung fehlten alle Spuren von Degenerationsprodukten und er bestand aus feinen neuen Nervenfasern, von welchen viele eine zarte Markscheide erlangt hatten. Nach dieser zweiten Operation wurde die Wunde geschlossen und das Tier noch zehn Tage länger am Leben gelassen. Dann wurde es getötet und der Nerv sowohl unter- wie oberhalb des zweiten Schnittes untersucht. Keine Degeneration konnte in den Nervenfasern oberhalb der zweiten Läsion gefunden werden, aber Wallers Degeneration zeigte sich mit Marchis Methode in den Markfasern des peripheren Teiles, welcher ganz unreizbar war. Die Richtung der Degeneration ist die Richtung des Wachstums, so dass dieser Versuch zeigt, dass das Wachstum der neuen Fasern nicht von der Peripherie nach dem Zentrum stattfand, sondern in der entgegengesetzten Richtung.

Ein anderer Beweis in derselben Richtung bestand in der Untersuchung regenerativer Nervenfasern in verschiedenen Teilen ihres Laufes. Wir glauben dass in einigen Fällen mit der Entfernung von dem ursprünglichen Punkt des Schnittes die neuen Fasern weniger vollständig entwickelt zu sein scheinen. Myelinbildung ist weniger fortgeschritten in den entfernteren Teilen ihres Verlaufs. Weitere Beobachtungen über diesen Punkt sind noch im Gange.

7. Chemie der Marchischen Reaktion.

Jede histologische Methode, in der Farbstoffe und andere Reagentien benutzt werden, ist tatsächlich ein chemischer Versuch. Es ist daher nicht unangebracht, diesen Artikel abzuschliessen mit einer kurzen Beschreibung der Methode, die wir hauptsächlich benutzten, nämlich der Marchischen Reaktion.

Die Marchische Reaktion besteht darin, kleine Stücke Nervengewebe in Marchis Flüssigkeit zu legen (eine Mischung von Osmiumsäure und Müllers Flüssigkeit), nach vorübergehender Härtung in Müllers Flüssigkeit. Unter diesen Umständen werden normale Nervenfasern grüngrau gefärbt,

während sich degenerierte Nervenfasern intensiv schwarz färben. In den letzten Stadien der Degeneration, wenn die fettigen Produkte der Faserzersetzung resorbiert sind, lässt sich diese schwarze Färbung natürlich nicht mehr beobachten. Es ist wichtig zu bemerken, dass die gewöhnlichen Neutralfette, wie die im Fettgewebe enthaltenen, auch die Marchische Reaktion geben. Die Kenntnis dieser Tatsache führte uns teilweise zu dieser Untersuchung, und unsere Erwartung hat sich vollkommen bestätigt, dass in Begleitung der Marchischen Reaktion in degenerierten Nervenfasern eine Verdrängung des phosphorhaltigen Fettes durch phosphorfrees stattfindet.

Aber die Marchische Methode lässt sich abkürzen und vereinfachen durch direktes Einlegen der Nerven in Marchis Flüssigkeit, ohne vorhergehende Härtung in Müllers Flüssigkeit durch ungefähr zehn Tage.

Das Vergleichsresultat der zwei Methoden lässt sich tabellarisch wiedergeben.

	Nervenfasern		Weisse Substanz des Zentralnervensystems	
	Normal	Degeneriert	Normal	Degeneriert
1. Marchi direkt	Dunkelgrau-grün	Schwarz	Graugrün, stärker als mit Nervenfasern	Schwarz
2. Marchi nach Müller	Graugrün, aber nicht so dunkel	Schwarz	Graugrün wie Nervenfasern	Schwarz

Der geringe Farbenunterschied zwischen den zwei Methoden in dem Falle der peripheren Nerven kann vernachlässigt werden. Aber beim Zentralnervensystem ist es immer ratsam, die vorhergehende Behandlung mit Müllers Lösung anzuwenden, denn Marchis Flüssigkeit direkt ruft eine ziemlich starke Schwärzung selbst in normaler weisser Substanz hervor. Dies ist möglicherweise bedingt durch einen Unterschied in der chemischen Zusammensetzung des Fettes der weissen Substanz und der peripheren Nerven, aber dass dies der Fall ist, lässt sich zur Zeit nicht sicher beweisen. Motts Erklärung des Unterschiedes zwischen der Wirkung von Marchis Reagens an den zwei Orten ist wahrscheinlicher korrekt, nämlich dass die Abwesenheit der Neurolemm-Scheide in der weissen Substanz des Zentralnervensystems der Osmiumsäure leichteren Zutritt zur Markscheide gestattet.

Die schwarze Färbung, die auftritt, wenn Osmiumsäure und Fett zusammentreffen, hat ihren Grund in einer Reduktion des Osmiumtetroxydes zu einem niederen Oxyde, welches eine schwarze Farbe hat, und diese Reduktion wird durch einige Glieder der ungesättigten (Acryl-)Reihe der Fette oder Fettsäuren bedingt. Diese Reihe ist im Körper hauptsächlich repräsentiert durch Olein und Oleinsäure. Lecithin enthält das Oleinradikal (Thudichum [3]) und reduziert daher Osmiumtetroxyd (Wlassak [98], Gustav Mann [99]). Kephalin ist ein anderes wichtiges Glied der phosphorhaltigen

Fette. Thudichum nahm an, dass im Kephalin eine hypothetische Säure, die er Kephalsäure nannte, die Stelle der Ölsäure im Lecithin einnimmt. Waldemar Koch (100) sprach die Vermutung aus, dass Kephalin eine Stufe des Lecithinabbaues vorstellt. Ob Kephalsäure eine neue Säure oder einfach Ölsäure mit Beimengung anderer Fettsäuren ist, lässt sich zur Zeit nicht sagen. Miss Tebb hat neuerdings in meinem Laboratorium beträchtliche Mengen der hauptsächlichsten Phosphatide dargestellt, in der Absicht einige dieser strittigen Fragen zu erledigen. Sie fand, dass Kephalin die Osmiumsäure-Reaktion sehr intensiv zeigt, so dass, wenn seine Fettsäure nicht Ölsäure ist, sie wahrscheinlich ein Glied derselben Reihe vorstellt.

Die Mischung von Müllers Lösung und Osmiumsäure, bekannt als Marchis Reagens, ruft in Nervenorganen eine andere Wirkung als reine Osmiumsäure hervor. Das Kaliumbichromat der Müllerschen Lösung diffundiert rasch in den Nerven und oxydiert das Olein-Radikal des Lecithins, so dass es, wenn die langsamer diffundierende Osmiumsäure dazu kommt, nicht zur Sauerstoffabgabe genötigt ist. In der Folge tritt keine Reduktion der Osmiumsäure ein, und der Nerv wird nicht geschwärzt.

Im Falle der gewöhnlichen Neutralfette, wie sie sich im Fettgewebe finden, ist die Menge von Olein so gross oder möglicherweise in so viel lockerer Verbindung als im Lecithin, dass vorhergehende oder gleichzeitige Behandlung mit der Chromverbindung zur Sättigung nicht genügt und daher wird die Osmiumsäure reduziert, gleichviel ob allein oder in Mischung mit Müllerscher Lösung. Sowohl Osmiumsäure wie Marchische Flüssigkeit rufen daher eine intensive schwarze Färbung hervor.

In dem Falle der degenerierten Nervenfasern liegt die Sache verwickelter. Hier ist das phosphorhaltige Fett zerlegt, und die Phosphorsäure und Cholin sind frei. Daher ist das übrigbleibende Olein nicht mehr in fester Verbindung und verhält sich wie im Fettgewebe. Hierzu kommt noch die weitere Möglichkeit, dass das Olein der degenerierten Markscheide reichlicher sein kann als in normalem Lecithin. Diese Möglichkeit ist jedoch noch nicht bewiesen. Es ist eine der vielen unsicheren Fragen der Nervenchemie, die der Zukunft überlassen bleiben.

Für die Übersetzung vorstehender Abhandlung spreche ich hiermit auch an dieser Stelle meinem Freunde und Kollegen Dr. Otto Rosenheim meinen besten Dank aus.

W. D. H.

III.
Die Sekretion der Drüsenzelle.

Von
A. Noll, Jena.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Einleitung	85
Der Begriff der Ruhe, Tätigkeit und Sekretion	87
I. Verdauungsdrüsen	88
Literatur	88
A. Spezielle Beobachtungen über die Sekretionsvorgänge in einigen Drüsen	97
1. Eiweiss und Schleimdrüsen	98
2. Magendrüsen	108
3. Pankreas	111
4. Vergleichendes	113
B. Die genannten Drüsen gemeinsam betreffende Fragen	115
1. Der Austritt des Sekrets aus der Drüsenzelle	115
2. Die Bildung des Sekrets in der Drüsenzelle	120
3. Die Bedeutung des Zellkerns für die Leistungen der Drüsenzelle	121
C. Die Sekretgranula	124
1. Physikalische Eigenschaften der Sekretgranula	125
2. Chemische Beziehungen der Sekretgranula zu den Sekretstoffen	126
3. Die biologische Bedeutung der Sekretgranula	130
D. Mikrochemische Beobachtungen an Drüsenzellen	131
E. Das Vorkommen und die Bedeutung von Fett in den Drüsenzellen	134
F. Die zeitlichen Verhältnisse der Sekretion	136

(Fortsetzung folgt.)

Einleitung.

Der immer mehr sich vertiefende Einblick in die feineren Vorgänge, welche sich in der Drüsenzelle bei der Bildung und Absonderung ihres Sekrets abspielen, ist von fundamentaler Bedeutung für die Kenntnis der Lebensvorgänge in der Zelle überhaupt; denn die bei der Drüsenzelle besonders markant hervortretende Funktion der Aufnahme, Umarbeitung und Abgabe von Stoffen ist nur eine spezielle Art der allen lebenden Zellen zukommenden Stoffwechselfunktionen. Da die Drüsenhistologie durch Aufdeckung der morphologischen Vorgänge überhaupt erst den Grund zu allen weiteren drüsen-biologischen Vorstellungen liefert, stellt sie also ein sehr wesentliches Glied der allgemeinen Zellularphysiologie dar.

Bedenkt man jedoch, dass erst im Jahre 1830 Johannes Müller die Bedeutung der Wandungen der Drüsenräume und etwa 25 Jahre später hauptsächlich Koelliker diejenige der Drüsenepithelien für die Leistungen der Drüse ins rechte Licht rückten, weiterhin, dass erst vor 3—4 Jahrzehnten die Arbeiten Rudolf Heidenhains und seiner Schüler die erste genauere Kenntnis von den histologischen Veränderungen der Drüsenzellen bei der Sekretion brachten, so wird man nicht verkennen, dass es sich um ein relativ junges Forschungsgebiet handelt, dessen Resultate notwendigerweise sich noch mehr oder weniger in den Anfängen bewegen müssen. Das gilt ganz besonders von den Versuchen, die Beziehungen der morphologischen zu den chemischen Vorgängen festzustellen.

Die Fortschritte, welche seit Heidenhain in der Histologie der ruhenden und tätigen Drüsen gemacht wurden, sind einmal zurückzuführen auf die Vervollkommnung der histologischen Technik überhaupt, dann aber auf die Erweiterung des Untersuchungsmaterials, welches nicht nur den Wirbeltieren, sondern auch den Wirbellosen entnommen wurde.

Man könnte es auf Grund der vorliegenden Arbeiten sehr wohl schon versuchen, ein allgemeines Bild der Sekretionsvorgänge zu entwerfen, indem man sich einmal auf die in den verschiedenen Drüsen immer wiederkehrenden gemeinsamen Erscheinungen und ferner auf die in einzelnen Fällen besonders prägnant sich darbietenden Vorgänge stützte. Nach solchen allgemeinen Gesichtspunkten ist erst in jüngster Zeit eine Darstellung der Sekretion von Gurwitsch gegeben worden.

Indessen dürfte für den vorliegenden Zweck ein anderes Vorgehen gerechtfertigter sein. Denn abgesehen davon, dass allgemeine Vorstellungen wandelbar sind, je nach den zur Zeit gerade bekannten Tatsachen, und deshalb immer wieder neuen Platz machen müssen, je mehr der Kreis der Kenntnisse sich erweitert, so dürfte andererseits der Physiologe ein Interesse gerade daran haben, an einzelnen ihrem Bau und ihrer Funktion nach zu-

sammengehörigen Gruppen von Drüsen die Sekretionsverhältnisse mehr im speziellen beleuchtet zu sehen, als es ersterenfalls geschehen könnte.

Ich möchte mir demgemäss erlauben, so vorzugehen, dass ich zunächst die Verdauungsdrüsen und ihnen im Sekretionsmodus verwandte Drüsen zu einer Besprechung zusammenfasse und diesen dann später die Niere und Milchdrüse folgen lasse. Gerade die Sekretionsvorgänge an den Verdauungsdrüsen lassen sich als im gewissen Sinne typisch für eine Art der Sekretion auffassen, wie sie auch noch bei anderen Drüsen vertreten ist. Die Niere und Milchdrüse hingegen bieten jede für sich wieder besondere Verhältnisse.

Behandle ich somit auch nicht gleichmässig erschöpfend das ganze Gebiet, so dürfte die gewählte Anordnung doch durch den derzeitigen Stand unserer Kenntnisse gerechtfertigt sein.

Es verbietet sich für die folgende Schilderung schon von selbst ein Eingehen auf histologische Details an den Drüsenzellen, deren Bedeutung für die Sekretionsvorgänge zur Zeit noch ganz unbekannt ist. Ferner aber muss ich mich auch hinsichtlich der Beschreibungen deshalb etwas beschränken, weil manches nur an der Hand von Abbildungen erläutert werden könnte.

Es ist mir hingegen das Wesentliche, auf alle jene Beobachtungen hinzuweisen, welche am lebenden oder überlebenden Objekt gemacht wurden. Denn diese sind weitaus die wertvollsten für das physiologische Verständnis, während das, was man am fixierten Präparat sieht, erst dann richtig gedeutet werden kann, wenn man weiss, wie solche Bilder auf die lebende Zelle zu beziehen sind.

In letzterer Hinsicht ist erst in den letzten Jahren durch die Untersuchungen Alfred Fischers wieder ein Anstoss dazu gegeben worden, nicht so ohne weiteres alles, was eine fixierte und gefärbte Zelle an morphologischen Elementen zeigt, als gültig für die lebende Zelle hinzunehmen. Zur Zeit ist es noch vielfach nicht möglich, von dem oder jenem Gebilde des Protoplasmas oder Kernes einer Zelle zu sagen, ob es ein Produkt der Behandlung mit der Fixierungsflüssigkeit ist oder nicht. Einzelheiten möchte ich hier nicht anführen, nur hervorheben, dass gerade die in Drüsenzellen so reichlich vorhandenen Granulationen hierunter fallen. Einen Standpunkt aber möchte ich hier präzisieren. Wenn auch manches Körnchen oder Fädchen erst in der fixierten Zelle zum Vorschein kommt, welches in der frischen Zelle nicht zu sehen ist, so ist ein solches zwar rein morphologisch nur mit Vorsicht zu verwerten. Aber was die physiologische Verwertung solcher strittigen Bildungen betrifft, so muss man sich immer auf Grund der fixierten Zellbilder sagen, dass da an der betreffenden Stelle vielleicht kein Strukturelement, aber doch eine chemische Differenzierung in der lebenden Substanz vorhanden ist, infolgederen dies oder jenes Teilchen Protoplasma z. B. sich der Fixierungslösung gegenüber anders als das Übrige verhält. Es kann also immerhin ein solches „Kunstprodukt“ im Sinne des Morphologen dem

physiologischen Chemiker einen Anhaltspunkt für gewisse, ihrem Wesen nach allerdings meist noch unbekannte Stoffwechselvorgänge in der Zelle gewähren.

Der Begriff der Ruhe, Tätigkeit und Sekretion.

In hergebrachter Weise nennt man in der Physiologie ein Organ ruhend, wenn es nach aussen hin keine Arbeit leistet. Eine ruhende Drüse ist demgemäss eine Drüse, welche kein Sekret abgibt. Dagegen ist sie als tätig zu bezeichnen, solange Sekret aus den Abführwegen ausfliesst.

Fasst man nicht die Drüse als ganzes Organ ins Auge, sondern die einzelne Drüsenzelle, so ist also auch eine solche nur dann tätig, wenn sie die in ihr gebildeten Sekretstoffe entleert, sie ruht die ganze übrige Zeit über, auch wenn währenddem Stoffwechselvorgänge in ihr sich abspielen, welche eben die Bildung der Sekretstoffe zur Folge haben.

Diese Begriffe, Ruhe und Tätigkeit, sind so präzise, dass man, wie ich R. Krause (112) beipflichte, sie auch für die Drüsenphysiologie festhalten muss. Nebenher kann man ja doch noch mit Schiefferdecker die Bezeichnungen „sekretgefüllt“ und „sekretleer“ für die betreffenden Zustände der Zelle verwenden.

Etwas anders steht es mit den Ausdrücken sezernieren, Sekretionsphase usw. Der Akt des Sezernierens deckt sich mit dem der Tätigkeit sowohl bei der ganzen Drüse wie auch der einzelnen Zelle. Und wiederum sind auch beide, wenn sie nicht sezernieren, in Ruhe. Trotzdem aber sind es auch Sekretionsvorgänge, welche in der ruhenden Drüsenzelle ablaufen können. Es scheidet einmal das Protoplasma Sekretmaterial innerhalb der Zelle aus, und ebenso kann auch der Kern Stoffe an das Protoplasma abgeben. Man würde also dann — und das kommt vor — von einem sezernierenden Kern und Protoplasma in der ruhenden Drüsenzelle sprechen können.

So genau finden sich aber in der Literatur diese Vorgänge voneinander nicht gesondert, wenn die betreffenden Erscheinungen an der Zelle beschrieben werden, vielmehr spricht man von Sekretionszuständen der Zelle auch dann, wenn es sich um die einzelnen Stufen der Sekretbildung handelt. So findet man vielfach eine Reihe von aufeinanderfolgenden „Sekretionsphasen“ abgebildet, mit dem sekretleeren Zustande der Zelle beginnend bis wieder zurück zu ihm. Dass hier ein Fehler in der Anwendung des Begriffs „sezernieren“ vorliegt, ist klar. Trotzdem aber scheint es mir ratsamer, bei diesen nun einmal üblich gewordenen Benennungen zu bleiben, als nach dem Vorgange Ranviers und van Gehuchters mit „Sekretion“ nur die Bildung der Sekretstoffe in der Zelle, die Abgabe derselben aber als „Exkretion“ zu bezeichnen. Man würde nämlich dann zwei Ausdrücke sich gegenüberstellen, welche im Grunde dasselbe bedeuten. Erfordert es die Dar-

stellung, die letztere Phase gegenüber der ersteren besonders hervorzuheben, dann mag man von der „Expulsion“ des Sekrets sprechen. Im allgemeinen aber wird man im Deutschen auch mit den Worten Sekretbildung und Sekretabgabe auskommen.

I. Verdauungsdrüsen.

Literatur.

(Die mit * bezeichneten Arbeiten kenne ich nicht im Original, sondern nur nach Referaten von v. Brunn, Oppel und Stieda in den „Ergebnissen der Anatomie und Entwicklungsgeschichte“.)

1. Altmann, R., Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. Leipzig. 1. Aufl. 1890, 2. Aufl. 1894.
2. Derselbe, Die vitalen Leistungen des Organismus. Archiv f. Anat. (u. Physiol.). 1897. S. 86.
3. Axenfeld (u. Bietti), Über die feinere Histologie der Tränendrüse, besonders über das Vorkommen von „Fett“ in den Epithelien. Verhandl. d. Ophthalmol. Gesellsch. Heidelberg. 1900. S. 160.
4. Barcroft u. Starling, The oxygen exchange of the Pancreas. Journ. of Physiol. 31, 491. 1904.
5. Bensley, The structure of the mammalian gastric glands. Quarterly Journ. of microscop. Sc. 41, 361. 1899.
6. v. Bergen, Zur Kenntnis gewisser Strukturbilder („Netzapparate“, „Saftkanälchen“ „Trophospongien“) im Protoplasma verschiedener Zellenarten. Archiv f. mikrosk. Anat. 64, 498. 1904.
7. Bermann, Über tubulöse Drüsen in den Speicheldrüsen. Inaug.-Diss. Würzburg. 1878.
8. Bernard, Cl., Recherches d'anat. et de physiol. comparées sur les glandes salivaires chez l'homme et les animaux vertébrés. C. R. Acad. de Sc. Paris. 34. 1852.
9. Derselbe, Mémoire sur le pancréas et le rôle du suc pancréatique. Paris. 1856.
10. Derselbe, Leçons sur les propr. physiol. et les altérations pathol. etc. II. 1859.
11. Beyer, Die Glandula sublingualis, ihr histologischer Bau und ihre funktionellen Veränderungen. Inaug.-Diss. Breslau. 1879.
12. Biedermann, Über morphologische Veränderungen der Zungendrüsen des Frosches bei Reizung der Drüsennerven. Sitzungsber. der Wiener Akad. der Wissensch. Abt. III. 86, 67. 1882.
13. Derselbe, Zur Histologie und Physiologie der Schleimsekretion. Wiener Sitzungsber. Abt. III. 98, 250. 1886.
14. Derselbe, Beiträge zur vergl. Physiol. der Verdauung I. Pflügers Archiv. 72, 105. 1898.
15. Bizzozero, G., Über die schlauchförmigen Drüsen des Magendarmkanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. Archiv f. mikrosk. Anat. 42, 82. 1893.
16. Bockendahl, Über Beobachtung von Kernteilungen in der Submaxillaris des Hundes und deren Zusammenhang mit der Sekretion. Mitteil. des Vereins schleswig-holstein. Ärzte. 1882.
17. Bogomoletz, A., Beiträge zur Morphologie und Mikrophysiologie der Brunnerschen Drüsen. Archiv f. mikroskop. Anat. 61, 656. 1903.

18. du Bois, Granule Cells in the Mucosa of the Pigs Intestine. *Anat. Anz.* 26, 6. 1905.
19. Bonnet, Deutsche medicin. Wochenschr. 1893 S. 430 (Belegzellen der Fundusdrüsen des Magens).
20. Braitmaier, H., Ein Beitrag zur Physiologie und Histologie der Verdauungsorgane bei Vögeln. Inaug.-Diss. Tübingen. 1904.
21. Braus, Sekretkanälchen und Deckleisten. *Anat. Anz.* 22, 368. 1903.
22. Brücke, Beiträge zur Lehre von der Verdauung. *Sitzungsber. d. Wien. Akad. d. Wiss.* 87, 131. 1859.
23. v. Brunn u. Ebstein, Exper. Beiträge zur Physiol. der Magendrüsen. *Pflügers Archiv.* 3, 565. 1870.
24. *Cade, Modifications de la muqueuse gastrique au voisinage du nouveau pylore etc. *Archiv. d'anat. microsc.* IV. p. 1. 1901.
25. *Derselbe, Étude de la constitution histologique normale et de quelques variations fonctionnelles et expérimentales des éléments sécréteurs des glandes gastriques du fond chez les mammifères. *Archiv. d'anat. microsc.* Fasc. 1. p. 1. 1901.
26. Carlier, Contributions to the histology of the hedgehog. *Journ. of Anat. and Physiol.* 27. 1893.
27. Derselbe, On the Pancreas of the hedgehog during hibernation. *Journ. of Anat. and Physiol.* 30, 334. 1896.
28. Derselbe, Changes that occur in some cells of the newts stomach during digestion. *La Cellule.* 16, 405. 1899.
29. Chievitz, Beiträge zur Entwicklungsgeschichte der Speicheldrüsen. *Archiv f. Anat. (u. Physiol.).* 1885. S. 401.
30. Disse, Untersuchungen über die Durchgängigkeit der jugendlichen Magen-Darmwand für Tuberkelbazillen. *Berl. klin. Wochenschr.* 1903. Nr. 1.
31. Drasch, Beobachtungen an lebenden Drüsen mit und ohne Reizung der Nerven derselben. Arbeiten aus der physiologischen Anstalt in Leipzig. 1889.
32. Derselbe, Über die Giftdrüsen des Salamanders. *Verh. der anat. Gesellsch.* 1892. S. 244.
33. Eberth u. Müller, Untersuchungen über das Pankreas. *Zeitschr. f. wissenschaft. Zool.* 53, Suppl. 112. 1892.
34. v. Ebner, Über die Anfänge der Speichelgänge in den Alveolen der Speicheldrüsen. *Archiv f. mikroskop. Anat.* 8, 481. 1872.
35. Derselbe, Die azinösen Drüsen der Zunge und ihre Beziehungen zu den Geschmacksorganen. Graz. 1873.
36. Derselbe, Koellikers Handbuch der Gewebelehre des Menschen. Bd. III. Leipzig. 1899.
37. Ebstein, Beiträge zur Lehre vom Bau und den physiol. Funktionen der sogen. Magenschleimdrüsen. *Archiv f. mikroskop. Anat.* 6, 515. 1870.
38. Ebstein u. Grützner, Über den Ort der Pepsinbildung. *Pflügers Archiv.* 6, 1. 1872.
39. Dieselben, Über Pepsinbildung im Magen. *Pflügers Archiv.* 8, 122. 1874.
40. Dieselben, Kritisches und Experimentelles über die Pylorusdrüsen. *Pflügers Archiv.* 8, 617. 1874.
41. Eddinger, Zur Kenntnis der Drüsenzellen des Magens, besonders beim Menschen. *Archiv f. mikroskop. Anat.* 17, 193. 1880.
42. ver Eecke, Modifications de la Cellule pancréatique pendant l'activité sécrétoire. *Arch. de Biol.* 18, 61. 1895.
43. Eggeling, Über die Stellung der Milchdrüse zu den übrigen Hautdrüsen I. *Semons Zoologische Forschungsreisen*, Bd. IV, und *Jenaische Denkschrift*, Bd. VII. 1899.
44. Eisler, Zur Kenntnis der Histologie des Alligatormagens. *Archiv f. mikrosk. Anat.* 24, 11. 1889.
45. Ellenberger, Histologie der Haussäugetiere. 1884.
46. Ellenberger u. Hofmeister, Die Funktionen der Speicheldrüsen der Haussäugetiere. *Archiv f. wissenschaft. u. prakt. Tierheilkunde.* 11, 61. 1885.

47. Ellenberger u. Hofmeister, Der Magensaft und die Histologie der Magenachleimhaut der Schweine. Archiv f. wissenschaft. u. prakt. Tierheilkunde. 11, 249. 1885.
48. Dieselben, Über die Verdauungssäfte und die Verdauung des Pferdes. Archiv f. wissenschaft. u. prakt. Tierheilkunde. 11, 141 u. 381. 1885.
49. Ellermann, Über die Schleimsekretion im Eileiter der Amphibien. Anat. Anz. 18, 182. 1900.
50. Engelmann, Die Hautdrüsen des Frosches. Pflügers Archiv. 5, 498 u. 6, 97. 1872.
51. Esterly, The structure and regeneration of the Poison glands of Plethodon. University of Californ. Publicat. Zoology. 1, 227. 1904.
52. Ewald, Anton, Beiträge zur Histologie und Physiologie der Speicheldrüsen des Hundes. Inaug.-Diss. Berlin. 1870.
53. Falcone, Contribut. à l'histogénèse et la structure des gland. salivair. Archiv. ital. de Biolog. 1898.
54. Fischer, Alfred, Fixierung, Färbung und Bau des Protoplasmas. Jena. 1899.
55. Fleischer, Beiträge zur Histologie der Tränendrüse und zur Lehre von den Sekretgranula. Anat. Hefte I. 26, Heft 1. 1904.
56. Flemming, Zellaubstanz, Kern und Zellteilung. Leipzig. 1882.
57. Frankenhäuser, Untersuchungen über den Bau der Tracheo-Bronchial-Schleimhaut. Inaug.-Diss. Dorpat. 1879.
58. Frenzel, Joh., Der Mechanismus der Sekretion. Zentralbl. f. Physiol. 5, 271. 1891.
59. Derselbe, Die Mitteldarmdrüse des Flusskrebses und die amitotische Zellteilung. Arch. f. mikrosk. Anat. 41, 389. 1893.
60. H. Fuchs, Über das Epithel im Nebenhoden der Maus. Anat. Hefte. I. 19, 813. 1902.
61. Fuchs-Wolfring, Sophie, Über den feineren Bau der Drüsen des Kehlkopfes und der Luftröhre. Archiv f. mikrosk. Anat. 52, 735. 1898 und „Nachtrag“. 54, 84. 1899.
62. Galeotti, Über die Granulationen in den Zellen. Intern. Monatsschr. f. Anat. und Physiol. 12, 440. 1895.
63. Derselbe, Über den feineren Bau der Drüsenzellen des Kopfes von Anilocra mediterranea Leach im speziellen und die Amitosenfrage im allgemeinen. Zeitschr. für wissenschaft. Zool. 60, 1. 1895.
64. *Garnier, Les filaments basaux des cellules glandulaires. Bibliogr. anat. 5, 278. 1897.
65. *Derselbe, Contribut. à l'étude de la structure et du fonctionnement des cellules glandulaires séreuses Du rôle de l'érgastoplasme dans la sécrétion. Journ. de l'Anat. et de la Physiol. 36, 22. 1900.
66. Gebert, A., Beiträge zur Kenntnis des feineren Baues der Speicheldrüsen einiger Säugetiere. Inaug.-Diss. Berlin. 1902.
67. Gehrig, Fr., Über Fermente im Harn. Pflügers Archiv. 38, 35. 1886.
68. van Gehuchten, Le mécanisme de la sécrétion. Anat. Anzeiger. 6, 12. 1891.
69. Gianuzzi, Von den Folgen des beschleunigten Blutstromes für die Absonderung des Speichels. Berichte der sächs. Gesellschaft der Wissenschaft., math.-physik. Klasse. 17, 68. 1865.
- 69a. Glässner, K., Über die Vorstufen der Magenfermente. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 1, 1. 1902.
- 69b. Derselbe, Über die örtliche Verbreitung der Fermente in der Magenschleimhaut. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 1, 24. 1902.
- 69c. Derselbe, Über die Funktion der Brunnerschen Drüsen. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 1, 105. 1902.
70. Glinsky, A., Zur Kenntnis des Baues der Magenschleimhaut der Wirbeltiere. Zentralbl. f. d. medicin. Wissenschaft. Jahrg. 21. S. 225. 1883.
71. Gmelin, W., Untersuchungen über die Magenverdauung neugeborener Hunde. Pflügers Archiv. 90, 591. 1902.
72. Derselbe, Zur Magensaftsekretion neugeborener Hunde. Pflügers Archiv. 103, 618. 1904.
73. Golgi, Sur la fine organisation des glandes peptiques des mammifères. Arch. ital. de Biolog. 19, 448. 1893.
74. Green-Windisch, Die Enzyme. Berlin. 1901.
75. Greenwood, Observations of the gastric glands of the pig. Journ. of Physiol. 5, 195. 1884.

76. Grützner, Neue Untersuchungen über die Bildung und Ausscheidung des Pepsins. Habilitationsschrift Breslau. 1875.
77. Derselbe, Notizen über einige ungeformte Fermente des Säugetierorganismus. Pflügers Archiv. 12, 285. 1876.
78. Derselbe, Über Bildung und Ausscheidung von Fermenten. Pflügers Archiv. 16, 105. 1878.
79. Derselbe, Ein Beitrag zum Mechanismus der Magenverdauung. Pflügers Archiv. 106, 468. 1905.
80. Grützner (und Mengel), Über Bildung und Ausscheidung von Fermenten. Pflügers Archiv. 20, 895. 1879.
81. Grützner und Swięcicki, Bemerkungen über die Physiologie der Verdauung. Pflügers Archiv. 49, 638. 1891.
82. Garwitsch, Morphologie und Biologie der Zelle. S. 164. Jena. 1904.
83. Hamburger, E., Beiträge zur Kenntnis der Zellen in den Magendrüsen. Archiv f. mikrosk. Anat. 34, 225. 1889.
84. Hammarsten, Beobachtungen über die Eiweissverdauung bei neugeborenen wie bei säugenden Tieren und Menschen. Festschr. für C. Ludwig. 1874. S. 116.
85. Hári, P., Über das normale Oberflächenepithel des Magens und über Vorkommen von Randsaumepithelien und Becherzellen in der menschlichen Magenschleimhaut. Archiv f. mikrosk. Anat. 58, 685. 1901.
86. Hebold, Ein Beitrag zur Lehre von der Sekretion und Regeneration der Schleimzellen. Inaug.-Diss. Bonn. 1879.
87. Heidenhain, R., Studien des physiologischen Instituts zu Breslau. 1868. Heft 4.
88. Derselbe, Unters. über den Bau der Labdrüsen. Archiv f. mikroskop. Anat. 6, 368. 1870.
89. Derselbe, Über sekretorische und trophische Drüsenerven. Pflügers Archiv. 17, 1. 1878.
90. Derselbe, Physiologie der Absonderungsvorgänge. Hermanns Handbuch d. Physiol. Bd. V. I. Teil.
91. Heidenhain, M., Pankreaszellen von Triton taniatus im Ruhezustande. Verh. d. anat. Ges. Göttingen. 1893. S. 207.
92. Held, Beobachtungen am tierischen Protoplasma I. Drüsengranula und Drüsenprotoplasma. Archiv f. Anat. (und Physiol.). 1899. S. 284.
93. Henseval, Étude comparée des glandes de Gilson. La Cellule. 9, 329. 1895.
94. Hering, E., Über die Ursache des hohen Absonderungsdruckes in der Glandula submaxillaris. Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wissensch. III. 1872.
95. Herrendörfer, Physiolog. und mikroskop. Unters. über die Ausscheidung von Pepsin. Inaug.-Diss. Königsberg. 1875.
96. St.-Hilaire, Untersuchungen über den Stoffwechsel in der Zelle und in den Geweben I. Travaux de la Soc. Impér. de Natural de St. Petersb. 33. 1903 und II. Schriften der naturforsch. Gesellsch. bei der Univers. Jurjeff. 15. 1904.
97. Höber, Physikal. Chemie der Zelle und der Gewebe. Leipzig. 1902.
98. Hoffmann, Hermann, Über das Schicksal einiger Fermente im Organismus. Pflügers Archiv. 41, 148. 1887.
99. Holmgren, Emil, Neue Beiträge zur Morphologie der Zelle. Ergebn. d. Anat. und Entwicklungsgesch. 11, 274. 1901.
100. Hyde, Ida, Beobachtungen über die Sekretion der sogenannten Speicheldrüsen von Octopus macropus. Zeitschr. für Biol. 35, 459. 1897.
101. Jarotzky, Über die Veränderungen in der Grösse und im Bau der Pankreaszellen bei einigen Arten der Inanition. Virchows Archiv. 156, 409. 1899.
102. Illing, Vergl. makrosk. und mikrosk. Untersuchungen über die submaxillaren Speicheldrüsen der Haussäugetiere. Anat. Hefte I. 26, 389. 1904.
103. Jouvenel, Les croissants de Gianuzzi chez le mouton. C. R. Ass. Anat. Lyon. 1901. S. 21.
104. Klein, Observations on structure of cells and nuclei. Quarterly microscop. Journal. 19, 125. 1879.

105. Klug, Ferd., Zur Kenntniss der Verdauung der Vögel, insbesondere der Gänse. Zentralbl. f. Physiol. 5, 131. 1891.
106. Koelliker, Handb. d. Gewebelehre des Menschen. Leipzig. 1854.
107. Kolossow, A., Eine Untersuchungsmethode des Epithelgewebes, besonders der Drüsenepithelien usw. Arch. f. mikrosk. Anat. 52, 1. 1898.
108. Derselbe, Zur Anatomie und Physiol. der Drüsenepithelzellen. Anat. Anz. 21, 226. 1902.
109. Korschelt, E., Über die Struktur der Kerne in den Spinndrüsen der Raupen. Archiv f. mikrosk. Anat. 47, 500. 1896.
110. *Kranenburg, Sur les cellules des glandes de l'estomac, qui sécrètent de l'acide chlorhydrique et celles qui sécrètent de la pepsine. Archiv. Teylor. Ser. II. 7. Haarlem. 1901.
111. Krause, R., Zur Histologie der Speicheldrüsen. Archiv f. mikrosk. Anat. 45, 93. 1897.
112. Derselbe, Beiträge zur Histologie der Speicheldrüsen. Archiv f. mikrosk. Anat. 49, 707. 1897.
113. Derselbe, Über Bau und Funktion der hinteren Speicheldrüsen der Oktopoden. Sitzungsber. der Kgl. Preuss. Akad. der Wissensch. zu Berlin. 1897. S. 1085.
114. Derselbe, Beiträge zur Histologie der Speicheldrüsen. Über die Ausscheidung des indig-schwefelsauren Natrons durch die Glandula submaxillaris. Archiv f. mikrosk. Anat. 59, 407. 1902.
115. Krüger, Fr., Die Verdauungsfermente beim Embryo und Neugeborenen. Wiesbaden. J. F. Bergmann. 1891.
116. Küchenmeister, H., Über die Bedeutung der Gianuzzischen Halbmonde. Archiv für mikrosk. Anat. 46, 621. 1895.
117. Kühne u. Lea, Beobachtungen über die Absonderung des Pankreas. Unters. aus dem physiolog. Institut der Univers. Heidelberg. 2, 448. 1882.
118. *Kulagin, Über den Bau des Magens bei der Fledermaus und bei der Zieselmaus usw. Le Physiologiste Russe I. 1898—1899.
119. Kultschitzky, Zur Lehre vom feineren Bau der Speicheldrüsen. Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoologie. 41, 99. 1885.
120. Kupffer, Epithel und Drüsen des menschl. Magens. Festschr. des ärztl. Vereins zu München. 1883.
121. Laguesse, Sur quelques détails de structure du pancréas humain. C. B. Soc. de Biol. 1894. S. 667.
122. Derselbe, Développement du Pancréas chez les poissons osseux. Journ. de l'Anat. et de la Physiol. 30, 79. 1894.
123. Derselbe, Structure et développement du pancréas d'après les travaux récents. Journ. de l'Anat. et de la Physiol. 30, 591 und 731. 1894.
124. Derselbe, Sur les variations de la graisse dans les cellules sécrétantes séreuses (pancréas). C. B. Soc. de Biol. 52, 706. 1900.
125. Laguesse u. Jouvenel, Description histologique des glandes salivaires chez un supplicié. Bibliogr. anat. 7, 124. 1899.
126. Lange, A., Über den Bau und die Funktion der Speicheldrüsen bei den Gasteropoden. Anat. Hefte. I. 19, 85. 1902.
127. Langendorff u. Laserstein, Die feineren Absonderungswege der Magendrüsen. Pflügers Archiv. 55, 578. 1894.
128. Langerhans, Paul, Beiträge zur mikroskop. Anatomie der Bauchspeicheldrüse. Inaug.-Diss. Berlin. 1869.
129. Langley, Some remarks on the formation of ferment in the sub-maxillary gland of rabbit. Journ. of Physiol. 1, 68. 1878—79.
130. Derselbe, On the changes in serous Glands during secretion. Journ. of Physiology, 2, 261. 1879.
131. Derselbe, On the histology of the mammalian gastric glands and the relation of pepsin to the granules of the chief-cells. Journ. of Physiol. 3, 269.

132. Langley, On the Structure of secretory cells and on the changes which take place in them during Secretion. Intern. Monatschr. f. Anat. u. Histol. 1, 69. 1884.
133. Derselbe, On the histology of the mucous salivary glands and the behaviour of their mucous constituents. Journ. of Physiology. 10, 433. 1889.
134. Langley u. Eddins, Pepsinogen and Pepsin. Journal of Physiol. 7, 331.
135. Langley u. Sewall, On the changes in pepsin-forming glands during secretion. Journ. of Physiol. 2, 281. 1879.
136. Laserstein, S., Über die Anfänge der Absonderungswege in den Speicheldrüsen und im Pankreas. Pflügers Archiv. 55, 417. 1894.
137. Launoy, Sur la présence de formations ergastoplasmiques dans les glandes salivaires des ophiidiens. C. R. Soc. de Biol. 53, 742. 1901.
138. Derselbe, Sur quelques phénomènes nucléaires de la sécrétion. C. R. de l'Acad. des Sc. de Paris. 136, 1479. 1903.
139. Derselbe, La cellule pancréatique après sécrétion provoquée par la sécrétine. C. R. Soc. de Biol. 55, 1709. 1904.
140. Derselbe, La cellule prancréatique dans l'intoxication par la pilocarpine. C. R. Soc. de Biol. 56, 245. 1904.
141. Lavdowsky, Zur feineren Anatomie und Physiologie der Speicheldrüsen, insbesondere der Orbitaldrüse. Archiv für mikrosk. Anat. 13, 281. 1877.
142. Leuckart, Über die Speicheldrüsen der Hirudineen. Ber. der Kgl. sächs. Ges. der Wiss. math.-phys. Klasse. 44, 556. 1892.
143. Lewaschew, S. W., Über eine eigentümliche Veränderung der Pankreaszellen warmblütiger Tiere bei starker Absonderungstätigkeit der Drüse. Archiv f. mikrosk. Anat. 26, 453. 1886.
144. Liebert, Anna, Über die Fundusdrüsen des Magens beim Rhesus-Affen. Anat. Hefte. 23, 497. 1904.
145. Lindemann, W., Über die Sekretionserscheinungen der Giftdrüse der Kreuzotter. Archiv f. mikrosk. Anat. 53, 313. 1899.
146. Löwenthal, Drüsenstudien. Archiv f. mikrosk. Anat. 56, 535. 1900.
147. Lor, Notes anatomiques sur les glandes de l'orbite et spécialement sur une glande lacrymale méconnue chez le lapin. Journ. de l'anat. et de la physiol. 34, 463. 1898.
148. *Macallum, Contributions to the Morphology and Physiology of the Cell. Trans. of the Can. Inst. 1891.
149. Mauret, Contribution à l'étude des Cellules glandulaires. Journ. de l'Anat. et de la Physiol. 31, 221. 1895.
150. Maximow, A., Beiträge zur Histologie und Physiologie der Speicheldrüsen. Archiv f. mikrosk. Anat. 58, 1. 1901.
151. Mayer, Sigmund, Adenologische Mitteilungen. Anat. Anz. 10, 177. 1895.
152. Maziarski, Über den Bau und die Einteilung der Drüsen. Anatom. Hefte I. 18, 173. 1902.
153. Michaelis, L., Die vitale Färbung, eine Darstellungsmethode der Zellgranula. Archiv f. mikrosk. Anat. 55, 558. 1900.
154. Mislowsky u. Smirnow, Zur Lehre von der Speichelabsonderung. Archiv f. (Anat. und) Physiologie. 1893. Suppl. S. 29.
155. Dieselben, Weitere Untersuchungen über die Speichelsekretion. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1896. S. 93.
156. Moschner, Beiträge zur Histologie der Magenschleimhaut. Inaug.-Diss. Breslau. 1885.
157. Mosse, M., Zur Biochemie des Säugetiermagens. Zentralbl. f. Physiol. 17, 217. 1903.
158. Monti, Rina, Le ghiandole salivari dei Gasteropodi terrestri nei diversi Periodi funzionale. Memorie del R. Instit. Lombard. di Scienze e Lettere. 28, 115. 1899.
159. Monti, R. u. A., Le ghiandole gastriche delle marmotte durante il letargo invernale e l'attività estiva (dal Gabinett. di Anatom. compar. della R. Università di Pavia. 1902). Ricerche fatte nel Laboratorio di anatom. normal. della Università di Roma ed in altri Laboratori biologici. 9, fasc. 2—3. 1902.

160. Monti, R. u. A., Les glands gastriques des marmottes durant la léthargie hivernale et l'activité estivale. Arch. ital. de Biol. Bd. 39. 1903.
161. Müller, E., Über Sekretkapillaren. Archiv f. mikroskop. Anat. 45, 463. 1895.
162. Derselbe, Drüsenstudien I. Archiv f. Anat. (u. Physiol.). 1896. S. 305.
163. Derselbe, Drüsenstudien II. Zeitschr. f. wissenschaft. Zool. 64, 624. 1898.
164. Müller, Johannes, De glandularum secretentium structura penitiori earumque prima formatione in homine atque animalibus. Lipsiae. 1830.
165. Müller, Kurt, Die Sekretionsvorgänge im Pankreas bei Salamandra maculata. Inaug.-Diss. Halle. 1890.
166. Nadler, J., Zur Histologie der menschlichen Lippendrüsen. Archiv f. mikroskop. Anat. 50, 419. 1897.
167. Nencki u. Schoumow-Simanowsky, Studien über das Chlor und die Halogene im Tierkörper. Schmiedebergs Archiv. 34, 313. 1895.
168. *Neumayer, Zur Histologie der Nasenschleimbaut. Gesellsch. f. Morphol. u. Physiol. München. 1898.
169. Nicolaides, Über den Fettgehalt der Drüsen im Hungerzustande und über seine Bedeutung. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1899. S. 518.
170. Nicolaides (u. Melissinos), Über die mikroskop. Erscheinungen der Pankreaszellen bei der Sekretion. Zentralbl. f. Physiol. 2, 686. 1888.
171. Dieselben, Untersuchungen über einige intra- und extranukleare Gebilde im Pankreas der Säugetiere auf ihre Beziehung zu der Sekretion. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1890. S. 317.
172. Nicolaides (u. Savas), Über Fettgranula in den Pylorusdrüsen des Magens und in den Brunnerschen Drüsen. Zentralbl. f. Physiol. 1895. S. 278.
173. Nicolas, Contributions à l'étude des cellules glandulaires. Archiv. de physiol. 1892. S. 193.
174. *Niemand, Ein Beitrag zur Anatomie des weichen Gaumens. Deutsche Monatsschr. f. Zahnheilkunde. 15, 241. 1897.
175. Noll, A., Morphologische Veränderungen der Tränendrüse bei der Sekretion. Archiv f. mikroskop. Anat. 53, 487. 1901.
176. Derselbe, Das Verhalten der Drüsengranula bei der Sekretion der Schleimzelle und die Bedeutung der Gianuzzischen Halbmonde. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1902. Suppl. S. 166.
177. Noll u. Sokoloff, Zur Histologie der ruhenden und tätigen Fundusdrüsen des Magens. Archiv f. (Anat. u.) Physiol.). 1905. S. 94.
178. Nussbaum, M., Über den Bau und die Tätigkeit der Drüsen. Archiv f. mikroskop. Anat. 12, 15, 16. 21.
179. Ogata, Die Veränderungen der Pankreaszellen bei der Sekretion. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1883. S. 405.
180. Ognéff, Einige Bemerkungen über das Magenepithel. Biolog. Zentralbl. 12, 689. 1892.
181. Oppel, A., Die Magendrüsen der Wirbeltiere. Anat. Anz. 11, 596. 1896.
182. Derselbe, Lehrbuch der vergleichenden mikroskop. Anatomie der Wirbeltiere. Jena.
183. Pairs-Mall, Über die Verdauung bei Vögeln, ein Beitrag zur vergleichenden Physiol. der Verdauung. Pflügers Archiv. 80, 600. 1900.
184. Partsch, Beiträge zur Kenntnis des Vorderdarmes einiger Amphibien und Reptilien. Archiv f. mikrosk. Anat. 14, 179. 1877.
185. Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden. 1898.
186. Derselbe, Das Experiment als zeitgemässe und einheitliche Methode medizinischer Forschung. Wiesbaden. 1900.
187. Pflüger, Artikel: Speicheldrüsen in Strickers Handbuch der Lehre von den Geweben usw. 1, 306. 1871.
188. Phisalix, Travail sécrétoire du noyau dans les glandes granuleuses de la salamandre terrestre. C. R. Soc. de Biol. 52, 481. 1900.
189. Pirone, Recherches sur la fonction sécrétoire des cellules glandulaires gastriques. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 4, 62. 1904.

190. Pischinger, Beiträge zur Kenntnis des Pankreas. Inaug.-Diss. München. 1895.
191. Platner, G., Beitrag zur Kenntnis der Zelle und ihrer Teilung IV. Die Entstehung und Bedeutung der Nebenkerne im Pankreas, ein Beitrag zur Lehre von der Sekretion. Archiv f. mikroskop. Anat. 22, 180. 1889.
192. Podwyssotski, Anatomische Untersuchungen über die Zungendrüsen des Menschen und der Säugetiere. Inaug.-Diss. Dorpat. 1878.
193. Derselbe, Beiträge zur Kenntnis des feineren Baues der Bauchspeicheldrüse. Archiv f. mikroskop. Anat. 21, 765. 1882.
194. Podwyssotskijun, W., Zur Methodik der Darstellungen von Pepsinextrakten. Pflügers Archiv. 29, 62. 1886.
195. Pognat, Recherches sur l'histologie du pancréas des oiseaux. Journ. de l'Anat. et de la Physiol. 3, 267. 1897.
196. Ranvier, Des vacuoles des cellules calciformes, des mouvements de ces vacuoles et des phénomènes intimes de la sécrétion du mucus. C. R. Acad. de Paris. 103, 819. 1887.
197. Derselbe, Le mécanisme de la sécrétion. Journal de la micrographie. 1888. 12.
198. Rawitz, Die Fusedrüse der Opisthobranchier. Abhandl. der Berl. Akad. d. Wiss. 1887.
199. Derselbe, Über den feineren Bau der hinteren Speicheldrüsen der Cephalopoden. Archiv f. mikroskop. Anat. 29, 596. 1892.
200. Regaud, Sur les variations de chromaticité des noyaux dans les cellules à fonction sécrétoire. C. R. Soc. de Biol. 54, 19. 1902.
201. Regaud et Policard, Phénomènes sécrétoires, formations ergastoplasmiques et participation du noyau à la sécrétion dans les cellules des corps jaunes chez le hériason. C. R. Soc. de Biol. 1901. S. 470.
202. Reichel, Über die morphologischen Veränderungen der Tränendrüse bei ihrer Tätigkeit. Archiv f. mikroskop. Anat. 17, 12. 1880.
203. *Renaut, Le pancréas de deux ophidiens. Étudié par la méthode du bleu de méthylacide. Archiv. d'anat. microsc. 6, 17.
204. Retzius, Über die Anfänge der Drüsengänge und die Nervenendigungen in den Speicheldrüsen des Mundes. Biologische Unters. N. F. 2, 59. 1892.
205. Rollett, A., Über die blinddarmförmigen Drüsen des Magens. Zentralbl. f. d. medicin. Wissensch. 1870. S. 325 u. 337.
206. Derselbe, Bemerkungen zur Kenntnis der Labdrüsen und der Magenschleimhaut. Unters. aus dem Inst. für Physiol. u. Histol. in Graz. 1871.
207. Sachs, Zur Kenntnis der Magendrüsen bei krankhaften Zuständen. Inaug.-Diss. Breslau. 1886.
208. Sata, Über das Vorkommen von Fett in der Haut und in einigen Drüsen, den sogen. Eiweißdrüsen. Zieglers Beiträge. 27, 555. 1900.
209. Schacht, Zur Kenntnis des Baues der sezernierenden Zellen in den v. Ebnerschen Drüsen. Inaug.-Diss. Kiel. 1896.
210. Schaffer, Beiträge zur Histologie menschl. Organe. Sitzungsber. der Wien. Akad. d. Wiss. Abt. III. 106, 440. 1891.
211. Derselbe, Beiträge zur Histologie menschlicher Organe. Sitzungsber. der Wien. Akad. der Wiss. III. 106, 353. 1897.
212. Schiefferdecker, P., Zur Kenntnis des Baues der Schleimdrüsen. Archiv f. mikrosc. Anat. 23, 382. 1884.
213. Schmidt, Alexander, Über die Beziehung des Kochsalzes zu einigen tierischen Fermentationsprozessen. Pflügers Archiv. 12, 93. 1876.
214. Schmidt, K., Über Kernveränderungen in den Sekretionszellen. Inaug.-Dissertation. Breslau. 1882.
215. Schmincke, A., Zur Kenntnis der Drüsen der menschlichen Regio respiratoria. Archiv f. mikrosc. Anat. 61, 233. 1903.
216. Schreiner, Beiträge zur Histologie und Embryologie des Vorderdarmes der Vögel. Zeitschr. f. wissenschaftl. Zool. 68, 481. 1900.

217. Schultz, Paul, Über die Giftdrüsen der Kröten und Salamander. *Archiv f. mikrosk. Anat.* 34, 11. 1889.
218. Schulz, Fr. N., Beiträge zur Kenntnis der Anatomie und Physiologie einiger Säureschnecken des Golfes von Neapel. I. Teil: Die Säureproduktion bei *Pleurobranchaea Meckelii* und einigen anderen Meeresschnecken. *Zeitschr. f. allg. Physiol.* 5, 206. 1905.
219. Schwalbe, Beiträge zur Kenntnis der Drüsen in den Darmwandungen, insbesondere der Brunnerschen Drüsen. *Arch. f. mikrosk. Anat.* 8, 92. 1872.
220. Schwarz, Leo, Zur Theorie der Säurebildung in der Magenschleimhaut. *Hofmeisters Beiträge.* 5, 56. 1904.
221. Sehrwald, Die Belegzellen des Magens als Bildungsstätten der Säure. *Münch. medizin. Wochenschr.* 1899. Nr. 11.
222. Seidenmann, Beitrag zur Mikrophysiologie der Schleimdrüsen. *Intern. Monatsschr. f. Anat. und Physiol.* 10, 599. 1893.
223. v. Seiller, Über die Zungendrüsen von *Anguis*, *Pseudopus* und *Lacerta*. *Archiv f. mikrosk. Anat.* 33, 177. 1891.
224. Sewall, The development and regeneration of the gastric glandular epithelium during foetal life and after birth. *Journ. of Physiol.* 1, 321. 1878—1879.
225. Solger, Über den feineren Bau der Gland. submaxillaris der Menschen. *Festschrift für Gegenbaur.* 1896.
226. Stangl, Zur Histologie des Pankreas. *Wiener klin. Wochenschr.* 14, 964. 1901.
227. Stöhr, Über das Epithel des menschlichen Magens. *Verh. der phys.-medizin. Gesellsch. zu Würzburg.* N. F. 5. 1880.
228. Derselbe, Zur Kenntnis des feineren Baues der menschlichen Magenschleimhaut. *Arch. f. mikrosk. Anat.* 20, 221. 1886.
229. Derselbe, Über Schleimdrüsen. *Festschr. f. Koelliker.* 1887.
230. Derselbe, Über Randzellen und Sekretkapillaren. *Archiv f. mikrosk. Anat.* 47, 447. 1896.
231. Stintzing, R., Zur Struktur der erkrankten Magenschleimhaut. *Münchner medizin. Wochenschr.* 1889. S. 819.
232. Derselbe, Zum feineren Bau und zur Physiologie der Magenschleimhaut. *Münch. medizin. Wochenschr.* 1889. S. 793.
233. Derselbe, Zur Struktur der Magenschleimhaut. *Festschrift zum 70. Geburtstag v. Kupffers.* 1899. S. 53.
234. Stricker u. Spina, Unters. über die mechan. Leistung der acinösen Drüsen. *Sitzungsbericht der Wien. Akad. d. Wiss. Abt. III.* 80, 95. 1879.
235. v. Święcicki, H., Unters. über die Bildung und Ausscheidung des Pepsins bei den Batrachiern. *Pflügers Archiv.* 13, 444. 1876.
236. Théhoari, Existence de filaments basaux dans les cellules principales de la muqueuse gastrique. *C. B. Soc. de Biol.* 1899. S. 341.
237. Toldt, Die Entwicklung und Ausbildung der Drüsen des Magens. *Sitzungsber. d. Wien. Akad. d. Wiss.* 1880. Abt. III. 82, 57. S. 57.
- 237a. Traina, Über das Verhalten des Fettes und der Zellgranula bei chronischem Narasmus und akuten Hungerzuständen. *Beiträge z. pathol. Anat. u. zur allgem. Pathol.* 35, 1. 1904.
238. Trinkler, Zur Kenntnis des feineren Baues der Magenschleimhaut insbesondere der Magendrüsen. *Quarterly Journal of microscop. Scienc.* 19, 161. 1879.
239. *Tschassownikow, Über den Bau und die funktionellen Veränderungen der Zellen des Pankreas. (Russisch) Warschau. 1900.
240. Vigier, Note sur le rôle du nucléole dans la sécrétion. *C. B. Soc. de Biol.* 52, 446. 1900.
241. Warburg, Beiträge zur Kenntnis des menschlichen Magens. *Inaug.-Diss. Bonn.* 1894.
242. *West, On the Histology of the salivary, buccal and Harderian glands of the Colubridae usw. *The Journ. of the Linn. Soc. Zoology.* 26, 517. 1898.
243. Wildt, Ein Beitrag zur mikroskop. Anat. der Speicheldrüsen. *Inaug.-Diss. Bonn* 1894.
244. v. Wittich, Über die Pepsinwirkung der Pylorusdrüsen. *Pflügers Archiv.* 7, 18. 1873.
245. Derselbe, Noch einmal die Pylorusdrüsen. *Pflügers Archiv.* 8, 444. 1874.

246. Wolffhügel, Über die Magenschleimhaut neugeborener Säugetiere. Zeitschr. f. Biol. 12, 217. 1876.
 247. *Yung, Recherches sur la digestion des poissons. Arch. Zool. expér. et génér. 3. T. 7, 121. 1899.
 248. *Zeitlin, Zur Mikrophysiologie der Schleim- und Speicheldrüsen. Warschauer Universit. Nachrichten. 1898.
 249. Zimmermann, K. W., Beiträge zur Kenntnis einiger Drüsen und Epithelien. Archiv f. mikrosk. Anat. 52, 552. 1898.
 250. Zweifel, Untersuchungen über den Verdauungsapparat der Neugeborenen. Strassburg. 1874.
-

A. Spezielle Beobachtungen über die Sekretionsvorgänge in einigen Drüsen.

Es ist einigen Autoren in verschiedenen Fällen geglückt, Sekretionsvorgänge in der lebenden Drüse bei erhaltener Blutzirkulation zu beobachten; dieselben werde ich im folgenden noch einzeln namhaft machen. Meistens aber ist man darauf angewiesen, die in verschiedenen Sekretionsstadien aus dem Tierkörper herausgenommenen Organe mit ruhenden zu vergleichen, ein Vorgehen, welches schon von Heidenhain eingeschlagen war. Seinem Beispiele folgend hat man auch in der Folgezeit zur Anregung der Sekretion die elektrische Nervenreizung verwandt, ausserdem aber auch sich des Pilokarpins häufig bedient. Muss man nun schon bei der ersteren Methode vorsichtig zu Werke gehen, wenn man nicht direkt unphysiologische Zustände in der Drüse hervorrufen will, so gilt dies noch viel mehr von dem Pilokarpin. Nach meinen Erfahrungen an den Speicheldrüsen bewirkt dieses Gift Veränderungen in den Drüsenzellen, welche man zum Teil nicht mehr zu den normalen Sekretionsveränderungen rechnen kann. Es wäre deshalb wünschenswert, die Verwendung dieses Mittels mehr zu beschränken.

Überhaupt liegt es sehr im Interesse der Sache, sich jetzt mehr und mehr der physiologischen Reizung der Drüsen zum Zweck experimentell-histologischer Forschungen zu bedienen. Durch die künstlichen Reizungen hat man, was ja auch zunächst zu erstreben war, möglichst ausgiebige sekretorische Veränderungen in den Drüsenepithelien erzeugt, um hinreichend klar die Zustände der Ruhe und Sekretion voneinander unterscheiden zu können. Nachdem dies geschehen, wäre es wohl angebracht, den feineren Veränderungen unter physiologischen Verhältnissen nachzugehen, so wie man es seither an den Magendrüsen und dem Pankreas schon getan hat. Dank den Arbeiten von Pawlow und seinen Schülern wissen wir ja nun, wodurch die Verdauungsdrüsen (des Warmblüters) physiologisch gereizt werden. Man denke z. B. daran, wie verschieden die grossen Mundspeicheldrüsen des Hundes je nach der Art der ins Maul gebrachten Substanzen mit ihrer Sekretion antworten; ferner welchen Einfluss psychische Erregungen nach Pawlow auf

die Drüsentätigkeit haben. Es ist sehr wohl möglich, dass die hierbei stattfindenden Veränderungen an den Zellen nicht so weit gehen, wie die durch künstliche Reize erzeugten, auf welchen zur Zeit unsere Anschauung basiert.

1. Eiweiss- und Schleimdrüsen.

Nachdem Heidenhain ursprünglich unter den Speicheldrüsen diejenigen, deren dünnflüssiges Sekret Albuminate, Salze und eventuell diastatisches Ferment enthält, als „seröse“ von denen, deren Sekret durch den Gehalt an Muzin charakterisiert ist, unterschieden hatte, änderte er später die Benennungen dahin ab, dass er erstere Eiweissdrüsen im Gegensatz zu den anderen, den Schleimdrüsen nannte. Zu den reinen Eiweissdrüsen rechnete Heidenhain die Parotis des Menschen und aller Säugetiere, die Submaxillaris des Kaninchens, zum Teil die Drüsen der Nasen- und Zungenschleimhaut, ferner auch die Tränen drüse; zu den Schleimdrüsen die Submaxillaris mit wenigen Ausnahmen, die Sublingualis¹⁾, Orbitalis des Hundes, Drüsen der Mundhöhle, ferner diejenigen des Schlundes, der Kehlkopf-, Luft röhren- und Speiseröhrenschleimhaut. Einige Drüsen, welche beide Typen enthalten, wie die Submaxillaris des Menschen, Meerschweinchens u. a. betrachtete Heidenhain als Mischformen.

Neuerdings werden von einigen Histologen diejenigen Schleimdrüsen z. T., welche die sogenannten „Halbmonde“ haben, zu den gemischten Drüsen gezählt, soweit die Zellen der Halbmonde als Eiweisszellen aufgefasst werden. Die Frage nach der Bedeutung der Halbmonde kann indessen noch durchaus nicht bei allen Schleimdrüsen als geklärt betrachtet werden, und deshalb ist es einstweilen jedenfalls unrichtig, alle Halbmonde führenden Drüsen als gemischte zu betrachten. Auf die Beurteilung der Halbmonde komme ich noch zurück.

Wie dem aber auch sei, die Unterscheidung der Eiweisszellen und Schleimzellen wird davon nicht berührt. Diese kann beibehalten werden. Nur muss man sich vergegenwärtigen, dass hiermit ganz allgemein zwei grosse Klassen von Drüsenzellen unterschieden werden. In jeder derselben können selbstverständlich einzelne Gruppen von Zellen zusammengefasst sein, welche sich hinsichtlich des Sekrets, welches sie liefern, voneinander unterscheiden, trotzdem morphologisch bis jetzt keine Anhaltspunkte dafür vorliegen. Beispielsweise können unter allen bis jetzt bekannten Eiweisszellen eine ganze Reihe sein, welche nur wenig Eiweiss wirklich sezernieren, vielleicht auch gar keines. Dies zu entscheiden könnte natürlich nur durch chemische Untersuchungen geschehen, wie es überhaupt sehr erwünscht wäre, wenn bei jeder histologischen Beschreibung einer Drüse auch die Zusammensetzung des Sekretes berücksichtigt würde.

¹⁾ Bezüglich der Benennung dieser Drüse vergl.: Zumstein, Über die Unterkieferdrüsen einiger Säuger. Habilitationsschrift. Marburg. 1891.

Soweit die histologischen Veränderungen bei der Sekretion der genannten Drüsen in Frage stehen, sind die Parotis, Submaxillaris, sowie die Tränen-drüse weitaus die beliebtesten Untersuchungsobjekte geblieben, weil sie vermöge ihrer anatomischen Lagerung dem Experiment am zugänglichsten sind. Unsere Kenntnisse beziehen sich daher vorwiegend auf diese Drüsen.

Eiweissdrüsen.

Das Sekretmaterial findet sich in Gestalt von Körnern oder Granula, dem Aussehen nach tropfenartigen Bildungen von relativ starkem Lichtbrechungsvermögen, in dem Protoplasma der Zellen angehäuft. Schon Heidenhain wie auch Pflüger hatten diese Körner in den frisch untersuchten Zellen gesehen. Langley (130) aber lenkte erst eingehender die Aufmerksamkeit auf sie, indem er ihre Bedeutung für die Sekretbildung erkannte. Er hat sie nicht nur in der überlebenden Zelle genauer untersucht, sondern es gelang ihm sogar in einem Falle, nämlich an der Parotis des Kaninchens, sie in den lebenden Drüsenläppchen bei erhaltener Blutzirkulation zu beobachten. War hierdurch schon einwandfrei bewiesen, dass diese Granula vitale Bildungen der Zelle darstellen, so wurde diese Tatsache bis in die letzten Jahre durch weitere Untersuchungen bekräftigt. E. Müller, Held, Michaelis haben sie z. T. unter Anwendung stärkster Vergrösserungen an der ganz frischen Drüse, Solger an Gefrierschnitten der frischen Drüse untersucht.

Grösse und Lichtbrechungsvermögen dieser Sekretgranula können, wie Held für die Parotis der Katze angibt, in ein und derselben sekretgefüllten Zelle etwas verschieden sein. An dem einzelnen Granulum lassen sich meistens keine Differenzierungen äusserlich nachweisen. In der Submaxillaris des Kaninchens jedoch fand Held ausser den dort vorkommenden stärker oder schwächer lichtbrechenden Granula eine dritte Art, welche um einen matteren zentralen Teil eine stärker lichtbrechende Schale in Gestalt einer oder mehrerer Sicheln erkennen liess. Diese Granula werden als Ringgranula bezeichnet.

Was die Anordnung der Granula in der Zelle betrifft, so erfüllen sie dieselbe im Zustande der Sekretfüllung im allgemeinen ganz und gar, so dass nur der Raum, in welchem der Kern liegt, von ihnen frei ist. Einige Ausnahmen hiervon kommen allerdings vor. So gibt z. B. Schacht an, dass in den Eiweisszellen der v. Ebnerschen Drüsen der Zunge beim Menschen und einer Reihe von Säugetieren nur die Innenzone ein körniges Aussehen habe, während die mehr oder weniger breite Aussenzone körnerfrei sei. Ebenso sah Solger in den betreffenden Partien der menschlichen Submaxillaris den basalen Teil der Zellen in der Umgebung des Kernes von Granula frei, im übrigen die Tropfen gleichmässig verteilt oder im zentralen Teil der Zelle dichter zusammenliegend. In diesen Fällen würde also die Verteilung der Körnchen ähnlich sein wie in den Pankreaszellen.

Eine sehr wichtige Frage ist nun die, wie die Sekretgranula sich unter der Einwirkung der üblichen Fixierungslösungen verhalten. Denn wegen ihrer Menge beherrschen sie das ganze Zellbild, und es muss die Zelle im Schnittpräparat ein verschiedenes Aussehen zeigen, je nachdem die Granula mit den übrigen Zellbestandteilen fixiert oder ganz oder zum Teil in Lösung gegangen sind; nur im ersteren Falle würde die fixierte Zelle ein einigermaßen naturgetreues Bild der lebenden Zelle geben. In dieser Beziehung sei gleich erwähnt, dass u. a. die Altmannsche Flüssigkeit (Kal. bichrom. 2,5%, Osmiumsäure 1%) die Granula zu erhalten vermag (Held); es entsprechen die „graugelben Körner“ Altmanns den vitalen Sekretgranula. Held hat ferner genau untersucht, welche Veränderungen die Granula bei anderen Fixierungsmethoden erleiden können, indem er die Wirkung der verschiedenen Lösungen unter dem Mikroskop verfolgte. So fand er an der Submaxillaris des Kaninchens und der Parotis der Katze, dass die einzelnen Granula bei diesem Prozess entweder in der ursprünglichen Form erhalten bleiben, oder dass sie körnig gefällt oder aber schliesslich gelöst werden. Diesen letzteren Effekt hat in erster Linie der nicht angesäuerte Alkohol. Diese Tatsache ist für das Verständnis der Heidenhainschen Abbildungen wichtig. Heidenhain verwandte den Alkohol als Fixierungsmittel, die helle Grundsubstanz seiner Karmin-Präparate ist eben der Ausdruck der durch den Alkohol gelösten Granula. In den bezüglichen Beschreibungen Heidenhains braucht man daher nur für die „helle Substanz“ die „Granula“ einzusetzen, um dieselben unserer heutigen Vorstellung anzupassen. Dies wurde übrigens schon bald nach dem Erscheinen der Langleyschen Arbeiten in Heidenhains Laboratorium selbst festgestellt (Schmidt). — Die durch Held aufgedeckte Wirkung des Alkohols auf die Granula der Eiweisszellen ist auch seitens der physiologischen Chemiker beachtenswert, weil der Alkohol ein Mittel bietet, die Substanz der Granula auf dem Wege der Extraktion der Drüse zu gewinnen.

Die beschriebenen Sekretgranula liegen so in dem Protoplasma eingebettet, dass letzteres nur ganz dünne Wände um die Granula bildet; das Protoplasma ist also vital vakuolisiert (Kolossow, Held). In frischem Zustande sieht es im ganzen gleichmässig homogen aus. Nur E. Müller (162) hat an der Submaxillaris des Kaninchens kleinste stärker lichtbrechende Körnchen in seinem Verlaufe gefunden, welche also wohl zu unterscheiden sind von den grösseren Sekretgranula. An der Parotis der Katze gelang es Held nicht, solche Protoplasmakörnchen wahrzunehmen. Auf die Beziehungen dieser Körnchen zu den Granula komme ich unten noch zu sprechen. Hier mag einstweilen darauf hingewiesen werden, dass jetzt die Frage ist, ob sie mit denjenigen Körnchen, welche nach verschiedenen Fixierungsmethoden im Protoplasma herauskommen, speziell mit den fuchsinophilen Körnchen Altmanns identisch sind. Genauer auf ihre Bedeutung werde

ich bei Erörterung aller jener Bildungen, welche an der fixierten Zelle wahrzunehmen sind, wie Fäden, Stäbchen, Filamenten, erst nach Besprechung der anderen Zellformen eingehen, da sich z. T. auch dort ähnliches findet. Bis dahin stelle ich auch die Beschreibung der Kerne zurück.

Während die charakteristischen Sekretgranula in allen daraufhin untersuchten Eiweisszellen nachgewiesen werden konnten, ist dies R. Krause (111) an der Parotis des Igels nicht gelungen. Die frische Zelle soll nach ihm dort keine Körner enthalten, wohl aber an Sublimatpräparaten sie zeigen. Infolgedessen nimmt Krause an, dass Eiweisskörper in gelöster Form die Protoplasmamaschen erfüllen und erst durch das Fixierungsmittel körnig gefällt werden. Bei der prinzipiellen Wichtigkeit der Frage wäre es wohl wünschenswert, wenn die Verhältnisse beim Igel noch weiter geklärt würden.

Dagegen haben die Untersuchungen an der Tränendrüse gute Übereinstimmungen mit denen der Eiweisszellen ergeben und die Annahme Heidenhains, welcher auf Grund der Arbeit Reichels eine weitgehende Übereinstimmung in Bau und Funktionsweise der beiden Zellarten erkannte, bestätigt.

Das granuliertes Aussehen der frischen Zellen der Tränendrüse hatte Langley (130) am Kaninchen festgestellt. Solger beschrieb die Granula an Gefrierschnitten der menschlichen Drüse als schwächer lichtbrechend im Vergleich zu denen der Submaxillaris und von wechselnder Grösse. Auf fixiertes Material beziehen sich die Angaben von Nicolas, Kolossow, Zimmermann und Axenfeld. Das Verhalten der Granula den Fixierungsflüssigkeiten gegenüber ist von Noll (175) an der Tränendrüse der Katze geprüft worden. Besonders bemerkenswert, weil voraussichtlich die gleichen oder ähnliche Erscheinungen auch an den Granula anderer Drüsen eintreten müssten, erscheint ihr Verhalten dem Wasser und Salzlösungen gegenüber. Zusatz destillierten Wassers nämlich bewirkt, dass die Granula immer undeutlicher und schliesslich ganz unsichtbar werden. Lässt man dann 2proz. Kochsalzlösung zufließen, so treten sie wieder scharf hervor, Veränderungen, welche sich öfters wiederholen lassen. Es deutet dies darauf hin, dass überhaupt das stärkere oder geringere Lichtbrechungsvermögen der Granula vielleicht auf einen geringeren oder höheren Wassergehalt zu beziehen wäre. — Das Protoplasma enthielt auch die vorhin erwähnten Körnchen. Ihre Zahl war gering und jedenfalls unvergleichlich geringer als die nach Altmann darstellbaren fuchsinophilen Körnchen.

Neuerdings hat Fleischer Granula in der Tränendrüse von Rind, Kalb, vereinzelt auch Kaninchen gefunden, welche auch im frischen Zustande als „Halbmondkörperchen mit Kapuze und Träger“ (im Anschluss an ähnliche Formen, welche M. Heidenhain an den Geschlechtsdrüsen des Tritons gefunden hat) erschienen. Es sind Granula mit einer sichelförmigen Zone (der Kapuze), welche auf dem übrigen Teil (dem Träger) aufsitzt. Wenn letzterer

ganz fehlt, wird das Granulum nur noch durch den Halbmond repräsentiert. Fleischer vermutet, dass diese Formen Übergänge von eiweissreicheren zu eiweissärmeren darstellen, eine Vermutung, welche jedoch durch mikrochemische Reaktionen noch nicht gestützt ist.

Dass die tätige Zelle ihre Sekretgranula zur Bildung des Sekretes verwendet, ist zuerst von Langley (130) erkannt worden. Dies geht daraus hervor, dass im Laufe der Sekretion die Granula sich verringern, und zwar bei solchen Zellen, welche ursprünglich in ganzer Ausdehnung granuliert waren, so, dass die äussere Zone allmählich frei davon wird. Der Schwund ist um so bedeutender, je länger die Sekretion dauert; schliesslich fand Langley nur noch an dem dem Lumen zu gelegenen Rand der Zellen einen Saum von Granula. Den Verbrauch der Granula bestätigte Michaelis nach Versuchen an der Parotis der Maus.

Es erscheint bemerkenswert, dass Langley im allgemeinen selbst nach starken Reizungen die Zellen nicht vollständig frei von Granula traf. Man wird das also erst recht für die normale Sekretion nach Fütterungen erwarten dürfen. Dagegen finden sich nach Noll in der Tränendrüse, besonders nach forzierter Reizung des *N. lacrymalis*, ganz sekretleere Zellen.

Hinsichtlich des Aussehens der Granula hat sich ergeben, dass sie in der tätigen Zelle von geringerem Lichtbrechungsvermögen als in der ruhenden sind (E. Müller, Noll).

Infolge der Verarmung an den Sekretgranula sieht man bei den tätigen Zellen das Protoplasma in den sekretleeren Abschnitten als dichte, homogene Masse, die „clear zone“ Langleys. Noll fand in der Tränendrüse stellenweise reichlicher, im ganzen aber nicht zahlreiche Protoplasmakörnchen eingelagert, welche im Aussehen mit denen der ruhenden Zellen übereinstimmten.

Nach den Vorstellungen, welche man sich so von dem Aussehen der tätigen Eiweisszellen machen kann, sind die Zellbilder der fixierten und geschnittenen Drüsen folgendermassen zu verstehen. Dem Schwund der Granula entspricht nur in den Fällen, wo das Reagens dieselben erhalten hat, auch im Schnittpräparat eine Abnahme an Körnern (Altmann, R. Krause, E. Müller, Mislowsky und Smirnow u. a.) Andernfalls, wo ein leeres Zellnetz im Schnitt erscheint, sind dessen Maschen an Zahl und auch an Grösse dem Granulaschwund entsprechend verringert. Dafür enthält die tätige Zelle in den sekretleeren Abschnitten kompaktes Protoplasma. In ihm lassen sich durch geeignete Färbungen körnige und fädige Bildungen sichtbar machen (Altmann, E. Müller).

Ob die Gesamtmasse des Protoplasmas einer Zelle im Laufe der Sekretabgabe zunimmt, wie Heidenhain auf den Vergleich der ruhenden und tätigen Zellen hin (an Alkoholpräparaten) äusserte, dürfte nicht ganz einwandfrei zu beweisen sein. Es stehen in der Beziehung noch genauere Unter-

suchungen aus. Wie dem auch sei, sicher ist, dass der Umfang der ganzen Zelle durch den Austritt der Granula reduziert wird, und eine Folge der Zellenverkleinerung ist dann eine Verkleinerung der ganzen Alveolen, deren Lumina hier wie auch bei anderen Drüsen übrigens in der sezernierenden Drüse erweitert angetroffen werden.

Schleimdrüsen.

Den hinlänglich bekannten Unterschieden, welche die nach den üblichen Methoden hergestellten Schnittpräparate durch die ruhenden Schleimdrüsen im Vergleich zu denen der Eiweissdrüsen zeigen, nämlich das im ganzen hellere Aussehen der Zellen, Verschiedenheiten in Form und Lagerung der Kerne derselben, entsprechen nicht so auffallende Differenzen, wenn man die frischen Zellen vor sich hat. Vielmehr findet man hier wie dort Sekretgranula die Zelle anfüllend und dieser das charakteristische Gepräge verleihend. Erst bei genauerer Betrachtung bemerkt man auch an diesen Elementen einiges, was sie nach der Seite der Eiweiss- oder Schleimzellen hin charakterisieren könnte. Da ist erstens zu bemerken, dass die Granula der Schleimzellen etwas matter aussehen als die andern, also schwächer lichtbrechend sind, ein Unterschied, den schon v. Ebner an den menschlichen Zungendrüsen wahrnahm, und der neuerdings auch von Solger an der Submaxillaris des Menschen wieder beschrieben wurde; und ferner sind die Granula der Schleimzellen im allgemeinen ein wenig grösser¹⁾.

Dieser granuläre Bau der Schleimzellen findet sich nicht nur in den grossen und kleineren Mundhöhlendrüsen der Warmblüter, sondern auch bei Kaltblütern, insofern da in einem gewissen Stadium der Sekretbildung die Schleimdrüsenzellen eine Menge von Körnchen enthalten, welche sich allerdings in einer später zu besprechenden Weise bei dem Sekretionsakt etwas anders verhalten. So fand Biedermann (12) an den Zungendrüsen des Frosches die Körner, und zwar so gelagert, dass sie nur die Innenzone der Zellen einnahmen.

Alle diese körnigen Einlagerungen kann man ebenso gut als Granula bezeichnen, wie diejenigen der Eiweisszellen. In Beziehung zu dem schleimigen Sekret jedoch, welches sie zu liefern bestimmt sind, findet man sie in den Speicheldrüsen auch vielfach als Schleimtropfen bezeichnet.

Es liegt auf der Hand, dass diese Schleimtropfen, so ähnlich sie sich in morphologischer Beziehung zu den Eiweissgranula verhalten, ihrer chemischen Zusammensetzung nach von diesen doch grundverschieden sein müssen, da sie ja ganz andere Stoffe als diese ins Sekret liefern. Eingehende vergleichende Untersuchungen sind in dieser Hinsicht noch nicht gemacht,

¹⁾ Langley (133) fand die Grösse des einzelnen Granulums (Submaxillaris des Hundes) zu $1-1\frac{1}{2} \mu$ im Durchmesser, viele aber kleiner, nur wenige noch grösser. Ihre Anzahl in einer Zelle berechnet er zu 125—250.

wohl aber sind die Granula der Schleimzellen auf ihre Löslichkeitsverhältnisse geprüft.

Aus den Beobachtungen Langleys (133) über ihr Verhalten in den Schleimspeicheldrüsen des Warmblüters gegenüber Salzlösungen, Wasser, Alkohol, Alkalien und Säuren sei folgendes angeführt:

Während 0,6%ige Kochsalzlösung bewirkt, dass die Granula unter Abnahme des Lichtbrechungsvermögens anschwellen und bersten können, führen stärkere Lösungen zu schärferer Konturierung und nicht zum Platzen. Im allgemeinen aber vermögen sich die Granula in dieser Salzlösung, wie auch in 0,5—2%iger Natriumkarbonatlösung lange zu halten.

Nach Zusatz von Ammoniak und Alkalilauge verschwinden sie; Wasser macht sie schliesslich unsichtbar, desgleichen Mineralsäuren (1—2%ige Salzsäure, 5%ige Salpetersäure). In Osmiumsäure quellen sie auf und werden zuletzt gelöst, wenn diese in genügender Menge zugegeben war.

Wenn Essigsäure zu ganz frischen Zellen gesetzt wird, schwellen die Granula an, bersten, fliessen zusammen und bilden eine klebrige Masse, welche dann als Mucinmembran niedergeschlagen wird oder später durch Schrumpfung eine unregelmässig granuliert Masse bildet.

Biedermann (12) fand die Granula der Schleimdrüsen der Froschlunge gegen destilliertes Wasser ziemlich resistent; die Körnchen quollen, erblassten, ein vollständige Lösung jedoch trat nicht ein. Verdünnte Chromsäure und Lösung von doppeltchromsaurem Kali hellte die Granula auf, Ätzalkalien brachten sie zum Verschwinden, Beobachtungen, welche mit denen Heidenhains an der Submaxillaris und Orbitalis des Hundes übereinstimmen. Dagegen bewirkte Essigsäure, welche dort den Inhalt der Schleimzellen fällt, an den Froschdrüsen eine Aufhellung der körnigen Innenzone der Zellen unter beträchtlicher Quellung. Vollkommen unlöslich dagegen fand Biedermann die Granula in gesättigten Lösungen von kohlensaurem Natron.

Unter der Einwirkung einer ganzen Reihe von Fixierungsflüssigkeiten und des Alkohols verschwinden die Granula, d. h. man sieht sie im Schnittpräparat nicht mehr. An ihrer Stelle sind — wie in entsprechenden Präparaten von Eiweissdrüsen — anscheinend leere Maschen des zarten Protoplasmanetzes; dies Netz ist aber etwas zarter und weitmaschiger als dort; daher das hellere Aussehen der Durchschnittspräparate von Schleimzellen. Es kann indessen auch bei der Fixierung schleimige Substanz auf das Zellnetz mit niedergeschlagen werden (Stöhr); in diesen Fällen scheint dann das Netz aus gröberen Fäden gefügt (Stöhr, R. Krause). Die Altmannsche Flüssigkeit vermag die Granula zu fixieren (Altmann, E. Müller, Maximow, Noll); im gefärbten Präparat sehen sie aber nicht so intensiv gefärbt aus wie in den Eiweisszellen.

Die Kerne auch der Schleimzellen sind in frischem Zustand stets rund oder rundlich gefunden worden.

Es war auch hier zuerst Langley, welcher an den frischen Zellen erkannte, dass, wie bei den Eiweisszellen, die Granula bei der Sekretion die Zellen verlassen. Diese Tatsache ist später ebenfalls am frisch untersuchten Material von R. Krause (am Igel) und Noll (am Hund) bestätigt worden. Die Abnahme der Granula erfolgt sowohl an Zahl, wie auch an Grösse. Es kommt aber hinzu, dass die Schleimspeichelzellen des Warmblüters offenbar die Neigung haben, im Laufe der Sekretion auch aus den Granula grössere Tropfen zu bilden, so dass eine tätige Zelle, welche man im Verlauf ausgiebiger Nervenreizung z. B. beobachtet, oft recht grosse Vakuolen enthält. Es scheint dies indessen doch mehr auf die forzierte Reizung als auf normale Verhältnisse zu beziehen zu sein.

Es ist von ausserordentlichem Wert, dass der Vorgang des Schwindens der Granula aus der Zelle von Biedermann an den Zungendrüsen des Frosches in vivo verfolgt werden konnte. Nach 4—6stündiger Reizung des N. glossopharyngeus waren die Körner zwar nicht aus allen Zellen vollständig verschwunden, aber im allgemeinen herrschten doch ganz homogen aussehende Zellen vor. Gleichzeitig hatte das Volum der Zellen erheblich abgenommen.

Was nun das Aussehen einer ganz sekretleeren Zelle betrifft, so sind zunächst die Ansichten noch geteilt, ob ein solches seitens aller Schleimzellen erreicht wird. Kolossow z. B. bestreitet es. E. Müller dagegen sah an der Katzenszunge ebenso die Schleimzellen wie die Eiweisszellen (nach der Fixierung) ganz sekretleer und sagt, in diesem Stadium seien beide morphologisch nicht zu unterscheiden.

Jedenfalls weiss man, dass auch die sekretleere Schleimzelle ausser dem Kern nur noch ihr Protoplasma enthält; Stöhr bezeichnet ihren Zustand dann als den „protoplasmatischen“. Die sekretleere Zelle sieht also nach der Färbung im Gegensatz zu der hellen sekretgefüllten Zelle dunkel aus.

Bezüglich der Frage aber, ob nun dies Protoplasma in der sekretleeren Zelle nichts weiter ist als das in eine kompakte Masse zusammengedrückte ursprüngliche Fachwerk der Granula, kann man sich ebenso wenig sicher entscheiden wie bei den Eiweisszellen. Heidenhain nahm auch für die Schleimzellen eine Vermehrung des Protoplasmas bei der Tätigkeit an, was Biedermann bestätigen konnte. Schiefferdecker hatte die Meinung geäussert, es gingen bei dem Sekretionsakt ausser dem Sekretmaterial auch Teile des Protoplasma-Netzes der Zelle verloren. Dieser letztere Modus wird aber nicht mehr anerkannt, im Gegenteil halten R. Krause und auch Kolossow dafür, dass das Protoplasma bei dem ganzen Sekretionsakt intakt bleibt, ebenso wie das bei den Eiweisszellen der Fall ist.

Zeigen nach alledem die intrazellulären Vorgänge bei der Sekretion der Schleimzellen in morphologischer Beziehung viel Übereinstimmendes mit denen der Eiweisszellen, so hatte Heidenhain eine Grundverschiedenheit darin erblickt, dass die Schleimzellen im Verlaufe der Tätigkeit zugrunde gingen, die Eiweisszellen dagegen nicht. Diesen Vorgang hatte Heidenhain mit seinen Schülern Lavdowsky und Beyer für eine Reihe von Schleimspeicheldrüsen als ganz sicher angenommen. Er stützte sich dabei auf zwei Erscheinungen, welche er nach lange andauernden Reizungen sah. „Bei mässiger Reizung“, sagt er von der Sublingualis, „kann man nicht selten einerseits die Zerstörung der Schleimzellen, andererseits die Hervorbringung neuer, aus den Randzellen in schlagenden Bildern verfolgen.“ Er findet nämlich ersterenfalls die ursprünglich mit Schleimzellen erfüllten Acini von diesen leer, mit weitem Lumen; andererseits Übergänge zwischen Rand- und Schleimzellen.

Im Anschluss an Heidenhain erklärte sich Frankenhäuser für das Zugrundegehen der Zellen in der Tracheo-Bronchialschleimhaut des Menschen und einer Anzahl von Tieren. Er findet häufig die „hellen“ Zellen gegen das Lumen der Schläuche zu offen und feinerkörnige, dem Zellinhalte ähnliche Massen in den Ausführungsgängen. Auch er nimmt an, dass der Ersatz für die zugrunde gehenden Zellen von den Halbmonden (Randzellen) ausgeht.

Was den ersten Teil der Lehre Heidenhains betrifft, nämlich das Zugrundegehen der Schleimzellen, so ist derselbe, bezüglich der erwähnten Speicheldrüsen wenigstens, nicht mehr aufrecht zu erhalten. Denn bei weiteren Nachuntersuchungen konnten etwa abgestossene Zellen oder Zellteile in den Sekreten nicht gefunden werden.

Ferner aber vermisste man in den Randzellen die Anzeichen einer Kernteilung (Bockendahl) in dem Masse, wie sie hätten auftreten müssen, wenn lebhaftes Wucherungsvorgänge sich dort abgespielt hätten. Deshalb hat man sich auch immer mehr von dem zweiten Teile der Heidenhainschen Lehre von der Bedeutung der Randzellen (Gianuzzis Halbmonden) losgesagt.

Die ersten Einwände, welche Heidenhain in dieser Beziehung gemacht wurden, sind von ihm selbst noch erwogen worden (Hermanns Handbuch, Band V, S. 68).

In der weiteren Entwicklung der Diskussion über die Halbmonde, welche zu einer sehr grossen Anzahl von Arbeiten geführt hat, sind an Stelle der Heidenhainschen sogenannten „Ersatztheorie“ die „Phasentheorie“ (Hebold, Stöhr) und die „Theorie von der spezifischen Funktion der Halbmonde“ getreten (v. Ebner). Da das Für und Wider dieser beiden Theorien schon oft eingehend dargestellt worden ist (vgl. Krause [112], Oppel, Lehrb. der vergl. mikroskop. Anat. der Wirbeltiere, und Solger)

möchte ich hier nur nochmals die Grundzüge derselben zur Orientierung hervorheben.

Hebold hatte als erster die Halbmonde als sekretleere Schleimzellen angesprochen. Einen Beweis für diese Annahme aber brachte eigentlich erst Stöhr, indem er wirklich in zu starker Sekretionstätigkeit gebrachten Drüsen Übergänge zwischen beiden Zellformen fand. Später beschrieben solche Übergangszellen u. a. noch Eggeling in der Submaxillaris von *Manis javanica* und Noll in der Submaxillaris des Hundes nach Chorda-Reizungen. Von anderen Gesichtspunkten suchte Seidenmann die Stöhrsche Theorie zu stützen, dadurch nämlich, dass er an den lange untätigen Schleimspeichel- und Zungenschleimdrüsen des Hundes die Halbmonde verschwunden fand. Es wäre dies also so zu verstehen, dass infolge der ausgiebigen Ruhe die Halbmonde sich in Schleimzellen umgewandelt hätten. In vollem Umfange konnte jedoch Noll die Angabe Seidenmanns nicht bestätigen. Denn selbst nach 10tägiger Nahrungsentziehung beim Hunde waren Halbmonde immer noch nachzuweisen, allerdings aber färbten dieselben sich grösstenteils mit dem mucinfärbenden Thionin so wie die Schleimzellen rot, während normalerweise an ihnen die blaue Färbung auftritt. Schliesslich gab Noll als neue Stütze für die Phasentheorie an, dass bei neugeborenen und wenige Wochen alten Hündchen Halbmonde noch nicht vorhanden sind, sondern nur Schleimzellen, welche in der Hauptzahl im Begriffe sind, ihr Sekret zu bilden; deren noch nicht sekrethaltige Zellabschnitte haben aber ganz das protoplasmatische Aussehen der späteren Halbmonde. Allmählich erst, und zwar anscheinend infolge der Grössenzunahme der Schleimzellen und gesteigerter Sekretionstätigkeit, treten die Halbmonde auf. Dies gilt ebenso für die Retrolingualis wie Submaxillaris des Hundes.

Die nach v. Ebner genannte Theorie besagt dagegen, dass die Halbmonde oder Randzellen keine funktionellen Beziehungen zu den Schleimzellen haben, sondern Drüsenzellen eigener Art sind. Abgesehen davon, dass eine Reihe von Autoren sich von der Existenz von Übergangszellen nicht überzeugen konnten, werden noch folgende positive Befunde angeführt.

Die als Sekretkapillaren bezeichneten, kleinsten, zwischenzelligen (nach Oppel „epizellulären“) Abführwege des Sekretes finden sich nicht an den Schleimzellen, wohl aber an den Halbmondzellen wie auch den Eiweisszellen. — Ferner, als R. Krause (114) den Versuch machte, indigschwefelsaures Natron in die Blutbahn des lebenden Hundes zu injizieren, fanden sich die Halbmonde der Submaxillaris blau gefärbt, kaum jedoch die Schleimzellen. Diese beiden Tatsachen könnten eine funktionelle Scheidung der beiden Zellarten verlangen. Dass die Sekretkapillaren den Eiweisszellen und Halbmonden zukommen, hat dann auch eine Reihe von Autoren veranlasst, die Halbmonde direkt für Eiweisszellen zu erklären.

Ich will hier weder auf eine Kritik aller dieser Erklärungen eingehen, noch das eine oder andere anführen, was mehr für diese oder jene Theorie spricht. Denn ich halte die Fassung der Frage, wie sie heutzutage besteht, für falsch. Es kann sich nach alledem, was an Beobachtungen in der Literatur vorliegt, nicht darum handeln, dass alle sogenannten Halbmondbildungen dasselbe bedeuten. Man darf meines Erachtens nicht fragen, was sind die Halbmonde überhaupt, sondern was sind sie in dieser oder jener Drüse.

Gewiss gibt es eine Anzahl von Drüsen, deren Halbmonde im Sinne v. Ebners nichts mit Schleimzellen zu tun haben. Dann hätte man also keine reinen Schleimdrüsen vor sich (vgl. S. 98). Und es mag auch zutreffen, dass diese Bedeutung den Halbmonden der Mehrzahl der Schleimdrüsen zukommt. Dann wäre es erklärlich, warum die meisten Autoren der v. Ebnerschen Theorie beipflichten.

Aber auf der andern Seite gibt es sicher auch Halbmonde im Sinne Stöhrs, und als solche sehe ich auf Grund eigener Untersuchungen z. B. diejenigen der Submaxillaris und Retrolingualis des Hundes an. Da ich ferner gesehen habe, dass die Halbmonde der Orbitalis des Hundes in ungeritztem Zustande dasselbe feinkörnige Aussehen haben wie diejenigen der Submaxillaris und auch nach der Fixierung diesen vollständig gleichen, möchte ich geneigt sein, auch diese als sekretleere Schleimzellen zu betrachten.

Es wäre zu erwarten, dass alle gemischten Schleimdrüsen, deren nicht schleimhaltigen Teile, darunter auch die Halbmonde, den Eiweisszellen zuzuschreiben wären, auch ein besonders eiweissreiches Sekret lieferten. Dieser Forderung hat R. Krause (112) Rechnung getragen und die fraglichen Drüsen in einer Reihe angeordnet, in welcher er jedesmal der Massen-Entwicklung der „serösen“ Halbmonde den Eiweissgehalt des Sekretes entsprechend fand.

2. Magendrüsen.

Die Verteilung der verschiedenen Arten von Drüsen in der Magenschleimhaut ist bei den einzelnen Tierklassen etwas verschieden. Selbst die einfache Teilung in eine Fundusdrüsen- und Pylorusdrüsenregion trifft nicht bei allen Säugern zu; so liegen z. B. beim Schwein die anatomischen Verhältnisse etwas komplizierter (Ellenberger und Hofmeister, Greenwood).

Fasst man die Fundusdrüsen als die ihren Sekretionserscheinungen nach am gründlichsten (bei Hund, Katze) untersuchten ins Auge, so hat man bekanntlich zwei Zellarten in ihnen zu trennen, die Haupt- und Belegzellen. Während man den ersteren die Fermentbildung zuschreibt, betrachtet man die letzteren als wesentlich für die Säureproduktion. Diesen funktionellen Unterschieden entsprechen auch ganz charakteristische im Bau der Zellen, und man kann heute die früher mehrfach vertretene Anschauung, dass eine in die andere Zellart im Laufe der Sekretion überginge, als widerlegt betrachten.

Diese Teilung in Haupt- und Belegzellen und damit die Trennung der Bildungsstätten für Ferment und Säure kommt dem Drüsen-Magen der körnerfressenden Vögel nach Braitmaier nicht zu. Es findet sich dort in den „zusammengesetzten Magendrüssen“ vielmehr nur eine Zellart, welche also beide Funktionen übernimmt. Ebenso enthält der Fischmagen nur eine Zellart (Glinsky, Trinkler).

Etwas anders liegen die Verhältnisse beim Frosch. Dort wird das Pepsin in den Ösophagusdrüsen gebildet, während in den Magendrüsen die Säurezellen sind und diese, wenn überhaupt, nur ganz wenig Pepsin liefern (Nussbaum, v. Swięcicki, Partsch, Grützner).

Indem ich die Pylorusdrüsen ganz beiseite lasse, werde ich in Anbetracht der erwähnten Verschiedenheiten in der anatomischen Anordnung der Drüsenzellen in der Tierreihe ganz allgemein die Fermentzellen den Säurezellen gegenüberstellen. Also nur bei den meisten Säugern deckt sich dies mit Haupt- und Belegzellen.

Die Fermentzellen sind diejenigen, welche in ihrem Bau wie auch im Modus der Sekretion eine sehr weitgehende Ähnlichkeit mit den besprochenen Zellen der Speicheldrüsen haben. In der Ruhe sind sie erfüllt von dicht gelagerten Sekretgranula, welche im frischen Zustande das von den Eiweisszellen bekannte Bild geben. Der granuläre Bau wurde zuerst von Langley und Sewall, Greenwood und Bensley, neuerdings von Noll und Sokoloff beschrieben. Die Granula bieten durchaus nichts, was sie morphologisch von jenen unterscheiden liesse.

Findet seitens der Zellen die Abgabe des Sekretes statt, so schwinden die Granula auch hier derart, dass allmählich die zunächst dem Lumen gelegenen verbraucht werden. Langley und Sewall vermochten diesen Hergang an den Ösophagusdrüsen des lebenden Frosches unter dem Mikroskop zu verfolgen; ebenso auch an den Fundusdrüsen von Triton taeniatum. Nicht bei allen Tieren jedoch bildet sich im Verlaufe der Sekretion eine basale protoplasmatische Zone, so z. B. nach Langley u. a. beim Frosch nicht, nach Noll und Sokoloff nicht immer beim Hund. In allen Fällen aber verringert sich nachweisbar die Zahl der Granula nach längerer Tätigkeit. Für den Vogel ist dies durch Schreiner, Paire-Mall und Braitmaier erwiesen. Die Folge davon ist, dass die Zelle allmählich kleiner wird, und es ist seit Heidenhain bekannt, wie z. B. beim Hund die Hauptzellen der Fundusdrüsen nach stundenlanger Tätigkeit ihr Volum so bedeutend verringern, dass der ganze Drüsen Schlauch ausserordentlich schmal wird. Alle diese Verhältnisse haben eine weitgehende Bestätigung erfahren durch eine Reihe von Arbeiten, welche die Zellbilder der fixierten Drüsen behandeln (E. Müller, Kolossow, Zimmermann, Liebert, Carlier, R. und A. Monti, Stintzing, Bensley, Pirone, Noll und Sokoloff).

Stimmen somit die Verhältnisse bei diesen Drüsen prinzipiell mit denen der Speicheldrüsen überein, so hatte Heidenhain als etwas Besonderes bei den Hauptzellen angenommen, dass sie in den ersten Stunden einer normalen Verdauungsperiode ihr Volumen vergrösserten. Aber diese Annahme trifft nach Noll und Sokoloff nicht zu. Nach ihnen findet keine Volumzunahme der Hauptzellen statt; vielmehr verkleinern sich dieselben allerdings anfangs kaum merklich, aber nachweisbar doch schon in jenem Stadium Heidenhains, welches er als erstes Verdauungsstadium bezeichnete. Die Angabe Heidenhains, welche auch Rollett schon nicht bestätigte, erklärt sich wohl so, dass Heidenhain die zum Vergleich herangezogenen ruhenden Drüsen Hunden entnommen hatte, welche 3—5 Tage lang fasteten. Die längere Ruhe aber bewirkt ein Kleinerwerden der sekretgefüllten Zelle, eine Erscheinung, auf welche ich unten nochmals zurückzukommen habe.

Unter den Zellformen, welche mit der Salzsäureproduktion in Verbindung gebracht werden, sind nur an den Belegzellen der Fundusdrüsen genauere sekretorische Veränderungen beschrieben worden. Aus verschiedenen Gründen muss man ihnen eine Sonderstellung vor den anderen hier besprochenen Drüsenzellen einräumen.

Denn erstens enthalten sie in der Ruhe keine solchen Sekretgranula, wie z. B. die Hauptzellen (Hund); die Belegzellen sind vielmehr in frischem Zustande feinkörnig (Heidenhain, Langley und Sewall). Ferner verringern sie im Laufe einer Verdauungsperiode ihr Volumen nicht, wie schon Heidenhain fand. Nach den Untersuchungen von Noll und Sokoloff ist auch während der Tätigkeit keine Abnahme ihrer Körner festzustellen, im Gegenteil fanden sich dieselben zum Teil vergrössert. Da diese Bilder auch noch in der zehnten Verdauungsstunde dieselben waren, muss man schließen, dass eben die Granula der Belegzellen in einer anderen Weise bei der Sekretion tätig sind, als alle diejenigen, welche in das Sekret übergehen. Von Kolossow, E. Müller (163), Zimmermann und Liebert war zwar auf Grund von Bildern fixierter Belegzellen angenommen worden, dass auch bei ihnen eine Lösung von Granula stattfände. Diese Anschauung aber wird, wie gesagt, durch die frische Untersuchung nicht gestützt.

Als charakteristisch für die Belegzellen muss man ferner die besonders gut nach der Golgischen Methode darstellbaren Sekretkapillaren betrachten. Diese bilden intrazelluläre Verzweigungen, welche besonders zahlreich in der tätigen Zelle erscheinen. Man fasst sie mit Recht als eine Art Drainage-System auf, welches dazu da ist, das Sekret aus der Zelle abzuführen (Golgi, Langendorff und Laserstein, E. Müller, Zimmermann).

Diese Bildungen im Zusammenhang mit den anderen eigentümlichen Erscheinungen zwingen zur Annahme, dass bei den Belegzellen ein Sekretionsmodus vorliegt, wie er im Verdauungskanal kaum noch an anderer Stelle vertreten sein dürfte. Man wird nicht fehl gehen in der Annahme, dass dies

mit der ihnen zukommenden Säurebildung in irgend einem Zusammenhang steht. Wenn man aber zum Vergleich die säurebildenden Meeresschnecken heranzieht, welche von St. Hilaire und Schulz histologisch genau untersucht wurden, so lässt sich bei diesen merkwürdigerweise nicht ein ähnlicher Modus wie bei den Belegzellen, sondern eine Annäherung an den der Hauptzellen erkennen; auf diese komme ich noch zurück. Es beweisen diese Verschiedenheiten eben, dass in dem Tierreiche ähnlichen Funktionen nicht auch immer gleiche morphologische Verhältnisse entsprechen müssen, wie ja auch umgekehrt aus dieser Zusammenstellung hervorgeht, dass Zellen, deren Sekretionsmodi morphologisch viel Gemeinsames haben, funktionell sehr verschieden sein können.

Da ich in einem späteren Abschnitt bei Besprechung der allgemeinen Erscheinungen an den eigentlichen Sekretgranula, wie sie sich an den Speicheldrüsen, Magendrüsen und im Pankreas finden, auf diejenigen der Belegzellen nicht mehr rekuriere, möchte ich hier nochmals auf deren Sonderstellung aufmerksam machen. Sie scheinen mir von anderer biologischer Bedeutung als jene eben deshalb, weil sie in der tätigen Zelle nicht so ohne weiteres zum Sekretmaterial verarbeitet werden, und sie dürften deshalb bei allgemeinen Betrachtungen über das Wesen granulärer Prozesse in der Zelle sehr der Beachtung wert sein.

3. Pankreas¹⁾.

Der Bau der ruhenden Drüsenzellen des Pankreas schliesst sich ohne weiteres demjenigen der Zellen der Mundspeicheldrüsen an. Die Ansammlung des Sekretmaterials in Gestalt von Granula findet zum Unterschied von diesen jedoch bei fast allen Tierformen nur in einer mehr oder weniger breiten sogenannten Innenzone der Zellen statt, während die Aussenzone frei von ihnen bleibt. Dies Bild ist allerdings charakteristisch für das Pankreas, aber man darf darin keinen prinzipiellen Unterschied zu jenen anderen Drüsen erblicken. Gab es doch auch da vereinzelte Beispiele von Zellen, welche im sekretgefüllten Zustande nicht durchaus granuliert waren.

Diese beiden Zonen, deren Kenntnis auf die Beschreibung von Langerhans aus dem Jahre 1869 zurückgeht, lassen sich am frischen Objekt ausserordentlich leicht demonstrieren, wenn man z. B. beim Frosch durch leichtes Zerdrücken eines Partikelchens der Drüse einzelne Zellen isoliert hat.

Was die Granula der Innenzone, Cl. Bernards Körnchen betrifft, so hatte schon Heidenhain auf ihre Unbeständigkeit gegen Wasser und selbst sehr verdünnte Alkalilösungen hingewiesen (Hermanns Handbuch V.

¹⁾ Ich gehe hier auf die centroacinären Zellen dieser Drüse nicht ein und berücksichtige auch nicht die Langerhansschen Inseln, weil die physiologische Bedeutung beider noch nicht genügend klar ist.

S. 175). Von neueren Autoren haben Laguesse und Mathews ihrem mikrochemischen Verhalten ihre Aufmerksamkeit zugewendet.

Laguesse (122) untersuchte sie im Pankreas ganz junger Forellen. Auch er sah sie durch destilliertes Wasser verschwinden; Essigsäure löste sie augenblicklich, Salzwasser langsam. Fixierbar fand er sie durch Osmiumsäure, konzentrierte wässrige Sublimatlösung, weniger gut durch konzentrierte Pikrinsäurelösung.

In Übereinstimmung hiermit gibt Mathews an, welcher Vertreter sämtlicher Wirbeltierklassen untersuchte, dass die Granula in Wasser und Säuren leicht löslich seien und teilt die bemerkenswerte Beobachtung mit, dass die dem Lumen des Drüsenschlauches zunächst gelegenen Granula am leichtesten löslich sind.

Da die Pankreas-Granula im ganzen zu den leichter fixierbaren gehören, so gibt die fixierte Zelle, wie aus einer Reihe diesbezüglicher Arbeiten und Abbildungen zu entnehmen ist, in bezug auf die Granula ein gutes Abbild von den vitalen Verhältnissen wieder.

Bietet somit die körnige Innenzone der Pankreaszellen dem Verständnis keine Schwierigkeiten dar, so enthält dagegen die Aussenzone, zumeist an fixierten Präparaten, eine Fülle von morphologischen Elementen, wie Körner und Fäden mannigfacher Art, deren Beschreibung, geschweige denn Deutung noch zu keinem befriedigenden Abschluss geführt hat. Es handelt sich durchaus nicht um spezifische Bildungen der Pankreaszellen; denn auch anderwärts ist ähnliches beschrieben. Aber offenbar haben sie deshalb hier die Aufmerksamkeit mehr auf sich gelenkt, weil die protoplasmatische Aussenzone, in der sie liegen, so eigenartig entwickelt ist, und die Bilder, welche in den verschiedenen Sekretionsphasen sich dort ergeben, sich neben den Vorgängen an den Sekretgranula besonders deutlich darbieten. Alle diese Bildungen wie Nebenkerne, Fäden, Ergastoplasma stelle ich für die allgemeine Besprechung zurück.

Von der allergrössten Bedeutung für den Sekretionsvorgang in der Pankreaszelle, wie überhaupt aller ähnlich gebauten Drüsenzellen und in der Schilderungsweise unübertroffen sind die Beobachtungen von Kühne und Lea an dem sezernierenden Pankreas des lebenden Kaninchens. Neben ihren ausführlichen Schilderungen von dem Verhalten der Blutzirkulation interessieren hier vornehmlich diejenigen von den Drüsenzellen selbst. Die Autoren konnten erkennen, wie bei der Sekretion die dem Lumen am nächsten liegenden Körnchen der Körnerzone heller, durchscheinender wurden. Von dieser Region aus verschwanden sie dann. Eine Lichtung trat aber an dieser Stelle nicht ein. Denn die verlorenen Körnchen wurden durch tiefer liegende ersetzt, welche nach oben vortraten. Dieser Vorgang des Nachrückens der Körnchen war zwar nicht häufig, aber doch mit Sicherheit mit dem Auge zu verfolgen; er vollzieht sich offenbar sehr langsam. — Abgesehen von Kern-

Veränderungen zeigte die Zelle noch in der Aussenzone eine Veränderung. Dort trat eine Streifung, welche schon vordem Pflüger und Heidenhain bekannt war, während der Tätigkeit stärker hervor. — Ferner erkannten Kühne und Lea, dass die ruhenden Läppchen der Drüse glatt, die der tätigen gekerbt aussahen, ein Verhalten, welches sich als ganz charakteristisch für die beiden Zustände erwies.

Neben diese älteren Beobachtungen wären aus neuerer Zeit nur noch diejenigen von Mathews an ebenfalls lebenden Exemplaren von *Necturus* (Batrachier) zu stellen. Auch hier liess sich das Verschwinden der Granula feststellen, infolgedessen die Aussenzone der Zellen grösser wurde. Die ganze Zelle aber nahm an Umfang ab. Die Blutkapillaren waren erweitert, die Blutströmung schneller.

Das geschilderte Verhalten der Granula bei der Sekretion ist durch zahlreiche Arbeiten, welche sich mit der fixierten Drüse beschäftigen, bestätigt worden, soweit dies auf Grund von Vergleichen möglich ist. Es herrscht in dieser Beziehung vollständige Übereinstimmung unter den Autoren, sei es, dass die Drüsentätigkeit durch Fütterung der Tiere oder, wie es sehr häufig geschah, durch Pilokarpin angeregt wurde. In allen Fällen bestätigt sich die Heidenhainsche Regel, dass bei der Ausstossung des Sekretes der Verkleinerung der körnigen Innenzone der Zellen ein Wachsen der Aussenzone entspricht, und bei der Bildung des Sekretes das Umgekehrte erfolgt.

4. Vergleichendes.

Den geschilderten Drüsen in morphologischer Beziehung gleich oder ähnlich verhält sich noch eine ganze Reihe von Drüsen nicht nur des Verdauungskanales, sondern auch anderer Körpergebiete. Das Gemeinsame der Sekretionsvorgänge ist darin zu suchen, dass bei allen die Drüsenzelle ihr Sekretmaterial aus morphologisch erkennbaren Formen, und zwar meist in Gestalt von Granula hervorgehen lässt, wobei allerdings im einzelnen Verschiedenheiten in der Bildungsweise und Art der Ausstossung statthaben können.

Inwieweit das Gesagte zutrifft, dürfte aus einigen Angaben hervorgehen.

Von Drüsen des Verdauungskanales sind hier in erster Linie die Brunnerschen Drüsen zu nennen. Die Körnchen ihrer Zellen hatte schon frühzeitig Schwalbe entdeckt. Über ihr Verhalten bei der Sekretion liegen allerdings nur wenige Arbeiten vor, so von Castellant (weisse Ratte), Zimmermann (Mensch). Nach den Angaben von Bogomoletz, welcher das grösste Untersuchungsmaterial hatte, muss man auf eine wesentliche Beteiligung der Granula am Sekretionsprozess schliessen.

In den oberflächlichen Schleimzellen der Magen- und Darmschleimhaut ferner kann man ebenfalls das Sekret auf körnige Vorstufen zurückführen. Aus den Körnern geht dann der grosse, den oberen Abschnitt der Zelle erfüllende Tropfen hervor, welcher ihr im sekretgefüllten Zustande das charak-

teristische Aussehen verleiht. Dasselbe hat v. Seiller an den Becherzellen der Zungendrüsen von *Anguis fragilis* u. a. gefunden. — Auch die Schleimzellen der Haut niederer Wirbeltiere gehören hierher. Biedermann (13) verfolgte ebenso wie an den Zungendrüsen des Frosches auch an dessen Nickhautdrüsen die Sekretionsvorgänge *in situ*. Er sah die Körner der Zellen durch Quellung sich vergrössern und vakuolenähnliche Tropfen bilden, welche einzeln oder zu mehreren konfluierend abgeschieden wurden.

Ich führe hier weiterhin die Beobachtungen von Lindemann an den Giftdrüsen der Kreuzotter an, welche als den Mundhöhlendrüsen der Säger homolog zu betrachten wären. In der Ruhe finden sich die Zellen gleichmässig gekörnt, nach dem Biss sind die Körner nur noch in dem oberen Zellabschnitt.

Zieht man weiterhin die hier in Betracht kommenden Drüsen wirbelloser Tiere mit in Vergleich, so findet man auch an ihnen weitgehende Übereinstimmung mit dem Geschilderten.

Besonders genau sind die sogenannten hinteren Speicheldrüsen der Cephalopoden untersucht worden. Es gelang sogar R. Krause (113) am *Octopus* die tätige Drüse unter dem Mikroskop zu beobachten. Die die Drüsen-schläuche auskleidenden Zellen sind nach ihm in der Ruhe mit Sekretkörnern ganz vollgepfropft. Infolge elektrischer Reizung der mit dem Ausführungsgange zusammen verlaufenden Drüsenerven sah Krause die Sekretmassen sich im Lumen der Gänge vorwärtsbewegen und die Sekretkörner mit den Zellen gleichsam ausgeschwemmt werden. Es sei hier zugefügt, dass das Sekret selbst (*Octopus macropus*) keinen oder wenigstens nicht nachweisbaren Schleim enthält, aber reich an Albuminaten ist und Fibrin löst. Nach Krause handelt es sich bei *Octopus macropus* also nicht um Schleimzellen, während nach Rawitz bei *Octopus vulgaris* und *Eledone moschata* sowohl Schleim- wie Eiweisszellen vorkommen. Auf Grund chemischer Untersuchungen fand indessen Ida Hyde in dem Sekret der ersteren ausser Eiweiss sehr wenig Muzin, bei *Eledone* dagegen bedeutend mehr.

Über die Speicheldrüsen von Gasteropoden liegen Arbeiten von Rina Monti und Lange vor. Letzterer schildert bei *Helix* sowohl die Beteiligung des Kernes an der Tätigkeit der Zellen wie auch die verschiedenen Stufen, in denen sich das in Entwicklung befindliche Sekretmaterial in der Zelle findet. In letzterer Hinsicht hebe ich hervor, dass dort in den „Vakuolen“ muzinogene Substanz angehäuft wird; diese wandelt sich in Muzin um, und mit dem gesamten Muzin wird der ganze periphere Teil der Zelle bei der Sekretion ausgestossen.

Sodann verweise ich noch auf die Untersuchungen Frenzels an der Mitteldarmdrüse des Flusskrebsses, wo besondere Verhältnisse vorliegen dürften.

Ganz weitgehende Übereinstimmung mit den oben angeführten Drüsen zeigen einige Hautdrüsen. Schon Altmann hatte die Fettdrüsen, von wel-

chen er bei seinen Drüsenstudien ausging, eingehend behandelt und gezeigt, wie hier die Körner sich mit Fett beladen. Auch gehören hier die Giftdrüsen der Kröten und Salamander her. Sicher ist, dass in ihren Zellen sich Körner vorfinden. Es ist aber fraglich, ob diese Körner wirklich dieselben sind, welche als Giftkörner im Sekret erscheinen. P. Schultz hatte das angenommen, Drasch stellt es in Abrede und lässt sie aus dem die Zellen einbettenden Syncytium stammen. Phisalix schliesslich führt sie auf die Kerne zurück.

Endlich mache ich noch auf die Eileiterdrüsen aufmerksam, welche Ellermann beim Frosch untersuchte, und in deren Zellen sich auch die Vorstufen des Schleims in Gestalt von Körnern findet.

B. Die genannten Drüsen gemeinsam betreffende Fragen.

Bei der bisherigen Wiedergabe der spezielleren Sekretionserscheinungen an den Verdauungsdrüsen, welche sich fast nur auf die Sekretgranula beziehungsweise auf die Bildungen erstrecken, welche als das Sekretmaterial der Drüsenzelle zu betrachten sind, habe ich mich etwas länger aufgehalten, um möglichst genau zu zeigen, eine wie sichere Grundlage in dieser Beziehung die mikroskopische Beobachtung der Drüsen geschaffen hat.

Ich fasse im folgenden nun die allgemeinen Verhältnisse, welche den besprochenen Zellformen zukommen, ins Auge. Es handelt sich dabei zu-meist nicht um Vorgänge, welche im Mikroskope direkt wahrgenommen werden können, als vielmehr indirekt aus den Präparaten erschlossen werden müssen. Da hierbei die subjektive Auffassung des Untersuchers eine nicht unbedeutende Rolle spielt, sind besonders da, wo die Dinge verwickelter liegen, zum teil weit voneinander abweichende Vorstellungen zutage gefördert worden.

Die wesentlichsten Fragen, welche hier zu behandeln sind, sind folgende. Erstens: auf welche Weise vollzieht sich der Austritt des Sekretmaterials aus der Zelle? Zweitens: wie bildet sich das Sekretmaterial von neuem in der Zelle? Drittens: welche Rolle spielt in der Drüsenzelle der Kern?

1. Der Austritt des Sekrets aus der Drüsenzelle.

Wir gehen von dem sekretgefüllten Zustande der Zelle aus und nehmen an, dass infolge einer ihr zugehenden Erregung der eigentliche Sekretionsvorgang einsetzt.

Eine allgemeingültige Beschreibung für alle im vorigen Abschnitt angeführten Zellformen lässt sich nicht geben, was nicht zu verwundern ist, da der morphologische Bau nicht aller Zellen ganz derselbe ist. Ganz ausser Betracht bleiben müssen die Belegzellen der Magen-Fundusdrüsen, weil hier noch keine Klarheit geschaffen ist. Sehen wir ferner hinweg über den be-

sonderen, von Lange an *Helix* beschriebenen Modus, wo mit dem Sekretmaterial noch andere Bestandteile des Zellinhaltes mit ausgestossen werden, so können wir zunächst als einfachste Fälle diejenigen betrachten, bei denen das Sekretmaterial schon in der sekretgefüllten Zelle von flüssiger Beschaffenheit ist und zumeist in Form von Vakuolen dort liegt. Diese Vakuolen, könnte man annehmen, entleeren sich durch Diffusion ihres Inhaltes in das Drüsenlumen. Dies trifft aber sicher nicht allenthalben zu. In den Säuredrüsen der Meeres-schnecken kommen vielmehr nach St. Hilaire (I) und Schulz auch in dem Gangsystem noch Vakuolen vor. Diese werden also offenbar in toto ausgestossen, und man müsste annehmen, dass die Wände der Vakuolen sich zu dem Zwecke öffnen. Dies dürfte auch bei den Becherzellen der Fall sein, bezüglich deren ausführlicher Literatur ich auf die Arbeit v. Seillers verweise.

Bei allen den Drüsen, welche die charakteristischen Sekretgranula besitzen, also den Speicheldrüsen, Pankreas, Fermentdrüsenzellen des Magens u. a. ist der Vorgang, in dessen Verlauf die Granula zum Sekret werden, noch dunkler. Ich sehe ab davon, dass nach forzierter Reizung, besonders einiger Schleimdrüsen, beim Warmblüter in der Zelle grössere Vakuolen aus den Granula entstehen, da dieser Modus nicht als physiologisch, wie etwa bei den Zungen- und Nickdrüsen des Frosches (Biedermann) anzusehen ist. Vielmehr müssen normalerweise die Granula selbst direkteste Beziehungen zum flüssigen Sekret haben.

Es kommen nur zwei Möglichkeiten in Betracht. Entweder nämlich treten die Granula als solche aus der Zelle heraus und verflüssigen sich erst in den Drüsengängen, oder aber sie werden schon in der Zelle verflüssigt.

Der erstere Vorgang kann nicht als unmöglich bezeichnet werden. Denn bei *Octopus* z. B. hat R. Krause Körner im Sekret gefunden, welche er mit den Zellgranula identifiziert. Ferner gibt Galeotti für das Pankreas von *Geotriton fuscus* an, dass sich die Körner in den Ausführungsgängen wiederfinden, und Young spricht von den Granula im Lumen der Pepsindrüsen bei *Scyllium canicula*. Auch wäre hier an die Giftkörner im Sekret der Giftdrüsen der Schlangen zu denken, wobei ich jedoch nochmals auf deren fragliche Herkunft hinweise.

Aber dass in gleicher Weise in den grossen Verdauungsdrüsen vornehmlich des Warmblüters die Granula sezerniert werden, halte ich für ausgeschlossen. Aus folgenden Gründen:

Tatsächlich beschrieben sind in diesen Drüsen ausserhalb der Zellen in den Lumina der Alveolen liegende Granula, soviel mir bekannt, nur von R. Krause (112) in den serösen Abschnitten der menschlichen Submaxillaris; der Autor gibt aber selbst zu, dass es sich dabei um abnorme Verhältnisse handeln könnte. — Ferner sagt Kolossow, dass „helle Tröpfchen“ aus der Zelle austräten und sich im Drüsenlumen in einer lymphatischen Flüssig-

keit auflösten, welche durch die Interzellularlücken hindurchfiltriere. Es sind mir aber für diese Annahme keine sichtbaren Beweise bekannt.

Demgegenüber hat niemand von denen, welche die lebende Zelle sezernieren sahen, angegeben, dass die Körner ausserhalb der Zellen erschienen, es wurde nur ihr Verschwinden aus der Zelle konstatiert (Kühne und Lea, Langley). Ferner — wäre der Vorgang wirklich so, dann müsste man doch nach der Fixierung die Granula in der Phase des Austritts oder doch danach im Drüsenlumen finden, wenn nicht vital sofort die Lösung eintritt.

Vielmehr spricht fast alles dafür, dass die fraglichen Granula schon in der Zelle gelöst werden und zwar, wie ich mir vorstelle, nicht auf einmal, sondern langsam.

Erstens nämlich weiss man von frischen Drüsenpräparaten her, dass die aus dem Zellverbände losgelösten Granula in der indifferenten Zusatzflüssigkeit (0,6proz. Kochsalzlösung) sich gar nicht lösen. Das zwingt zur Annahme, dass sie vital in der Zelle auf irgend eine Weise löslich gemacht werden.

Ferner sieht man die sezernierende Zelle nicht nur an Granula verarmen, sondern auch die einzelnen Granula kleiner als im Ruhezustande. Das scheint mir nicht anders erklärbar, als so, dass solche Granula gerade im Begriffe sind, gelöst zu werden, d. h. allmählich sozusagen ausgewaschen zu werden.

Sehr zugunsten dieser Auffassung spricht die Beobachtung von Kühne und Lea, dass die (im Pankreas des Kaninchens) dem Lumen zunächst liegenden Granula bei der Sekretion heller, durchsichtiger werden; denn wir wissen, dass die Granula durch Zunahme von Wasser die gleiche Veränderung erleiden. Ferner hat Mathews diese vordersten Granula als die löslichsten gefunden. Aus beiden Angaben kann ich nur auf eine Verflüssigung derselben schliessen.

Auch nach der Fixierung findet man Bilder in den tätigen Drüsen, welche so zu deuten sind. Bei gleicher Methode nämlich findet man häufig in den tätigen Zellen statt der mehr oder weniger vollständig erhaltenen Granula, wie sie ruhende Zellen bieten, helle Protoplasmmaschen, und es kommen einem häufig Zellen zu Gesicht, wo basal noch gut fixierte Granula liegen, oder aber keine mehr oder wenigstens keine mehr durch die Färbung sichtbar werden. Auch das erklärt sich durch eine Zunahme ihrer Löslichkeit, welche die Granula bei der Sekretion in der Zelle erleiden.

Unter allen Autoren, welche im Prinzip diesen Modus anerkennen, steht wohl auch im speziellen E. Müller diesen Ausführungen am nächsten.

Wie nun nach der Verflüssigung der Granula ihr Austritt aus der Zelle erfolgt, lässt sich nicht entscheiden. Man sieht zwar manchmal im Schnittpräparat nach dem Lumen zu geöffnete Protoplasmmaschen; aber das kann auf eine Schädigung der Zelle beim Anfertigen der Schnitte zurückzuführen sein. Jedenfalls sehen die meisten Zellen nicht so aus. Es ist mir deshalb

viel wahrscheinlicher, dass in so grober Weise ein Platzen der protoplasmatischen Wände, der Räume, welche die Granula einschliessen, nicht eintritt.

Wenn auch nach allem, was man sieht, die Abgabe des Sekrets immer in den obersten Zellabschnitten erfolgt, so ist es doch möglich, dass diejenigen Zellen, welche an ihren Seitenwänden die sogen. Sekretkapillaren besitzen, auch in diese Sekret entleeren. Diese Einrichtungen bestehen vornehmlich an den Eiweisszellen und im Pankreas, nicht jedoch an den Schleimzellen. Von dieser Regel weichen allerdings nach R. Krause (112) die Speicheldrüsen der Mangusten ab. Hier sollen nämlich gerade die Schleimzellen, welche übrigens dort die Halbmonde bilden, die Sekretkapillaren besitzen. Abgesehen hiervon aber wird allgemein die Sekretkapillare als so charakteristisch für Eiweisszellen angesehen, dass einige Autoren ihr Vorkommen in Halbmonden anderer Drüsen mit als Beweis für deren seröse Natur betrachten, eine Schlussfolgerung, welche ich jedoch für unzulässig halte.

Bei der Frage nach den Kräften, welche die Ausstossung des Sekretes aus den besagten Zellen bewirken, ist man naturgemäss noch mehr auf Kombinationen angewiesen, als bei der eben besprochenen Frage nach dem morphologischen Vorgang des Sekretaustritts.

Es erscheint mir am richtigsten, hierbei von der alten Ludwigischen Erfahrung auszugehen, wonach eine Drüse auch bei Abschluss ihres Blutstromes noch zu sezernieren vermag. Die Kraft, welche dies ermöglicht, kann deshalb nur in den sezernierenden Zellen selbst gesucht werden, oder event. noch in kontraktile Bildungen, welche der äusseren Wandung der Drüsen-schläuche anliegen.

Nun sind solche kontraktile Elemente in einer Reihe von Drüsen beschrieben worden. So fand Paul Schultz kontraktile Spindelzellen auf der Innenfläche der Tunica propria der Giftdrüsen der Kröten. Esterly beschreibt eine Muskelbekleidung der Drüsenkörper in den Giftdrüsen von *Plethodon*. Sehr bekannt sind ja auch u. a. die glatten Muskelfasern der Schweissdrüsen der Haut. Ferner sei daran erinnert, dass nach Engelmann, wie Stricker und Spina, das Sekret der Hautdrüsen des Frosches durch Kontraktion der sie umgebenden glatten Muskelfasern entleert werden soll; dasselbe findet nach R. Krause an den erwähnten Speicheldrüsen von *Octopus* statt, wo sich häufig in vivo eine peristaltische Welle über den Drüsengang hin beobachten liess.

Aber derartige auxiliäre Einrichtungen finden sich weder überall bei niederen Tieren — Biedermann konnte an den Zungendrüsen des Frosches keine Bewegungserscheinungen wahrnehmen, welche darauf hindeuteten, dass das Sekret passiv ausgedrückt würde — noch an den hier in Frage stehenden Drüsen des Warmblüters. Für diese vielmehr muss angenommen

werden, dass die Zelle selbst die Kräfte liefert, welche das Sekret nach aussen befördern.

In diesem Sinne wird vielfach von einer Kontraktion des Protoplasmas gesprochen. Wenn man jedoch nur festhält, dass es sich hierbei um gar nicht der Muskelkontraktion Ähnliches handeln kann, weil jede anatomische Grundlage dazu fehlt, wird man zugeben müssen, dass mit dem Ausdruck nicht viel gesagt ist¹⁾.

Aber auch die einfache Vorstellung, dass etwa durch einen von gewissen Teilen des Protoplasmas ausgeübten Druck die Granula ausgestossen würden, wie es vielleicht bei den Vakuolen der Säuredrüse von *Pleurabanchaea* (Schulz) der Fall sein könnte, diese Vorstellung genügt für eine Pankreaszelle z. B. nicht, da hier zum mindesten etwas sehr Wesentliches noch zukommt. Das ist der offenbar von der Basis nach der Spitze zu die Zelle passierende Flüssigkeitsstrom. Diesen Strom muss man bei dem physiologischen Sekretionsvorgang deshalb für so wichtig ansehen, weil mit ihm zugleich der Zelle das Material zugeführt wird, welches die schliessliche Umwandlung der Granula in lösliches Sekret ermöglicht.

Zum mindesten die Auslösung dieses Stromes, vielleicht auch seine Dirigierung muss aus dem Grunde, welcher überhaupt Sekretionskräfte in der Zelle suchen lässt, auf die Tätigkeit der Zelle bezogen werden; und hier kommt in erster Linie das Protoplasma in Betracht.

Aber abgesehen von der Kontraktionsfähigkeit des Protoplasmas, auch mit seiner Fähigkeit, Flüssigkeit aus den umgebenden Lymphräumen anzu ziehen und in zweckmässiger Weise durch die Zelle zu leiten, erklärt sich noch nicht alles. Denn man darf sich den Vorgang der Überführung der Granula in lösliche Sekretbestandteile durchaus nicht so einfach vorstellen, als ob dabei nur ein mechanisches Ausschwemmen derselben erfolge. Heidenhain hatte gefunden, dass der Übergang des Sekretmaterials in das Sekret mit dem Flüssigkeitsstrom nicht gleichen Schritt hält. Langsam sezernierter Speichel ist nach ihm nicht reicher an spezifischen (organischen) Bestandteilen als schnell sezernierter, was man erwarten müsste, wenn das Sekretmaterial nur fortgewaschen würde. Heidenhain nahm deshalb an, dass bei diesem Prozess direkte Nerveneinflüsse mitwirkten. Über deren Angriffspunkt und Wirkungskreise lässt sich allerdings heute ebenso wenig etwas Sicheres sagen wie damals.

¹⁾ Zimmermann schreibt den Zentralkörpern eine wesentliche Rolle bei der Expulsion des Sekrets zu. In einer Reihe von Drüsenzellen hat er diese sowohl nach ihrer Zahl als auch Form an verschiedenen Orten verschiedenen Körper immer ausserhalb des Kerns im Protoplasma vorgefunden. Genauer verfolgt hat er sie an der Tränendrüse und betrachtet sie als das motorische Zentrum für die Protoplasmakontraktionen. Vergl. dazu auch die Arbeit von Fleischer.

2. Die Bildung des Sekretes in der Drüsenzelle.

Für die Erkennung der Bildungsweise der Granula in der Zelle liefert die histologische Beobachtung wiederum bessere Anhaltspunkte.

Halten wir uns zunächst wieder an das, was man an der frischen Zelle sieht, so trifft man in sekretbildenden Zellen auf Granula, deren Grössen die verschiedensten Abstufungen zeigen. Dies lässt sich sowohl nach geeigneten Reizversuchen wie an den Drüsen ganz junger Tiere erkennen. Man hat dort dann in den kleineren Formen die Vorstufen der grösseren zu sehen. Daraus lässt sich schliessen, dass die Ausbildung der Sekretgranula sozusagen Schritt für Schritt erfolgt. Genauer über die zeitlichen Verhältnisse liesse sich aber erst aussagen, wenn man diese Phasen einmal an sekretleer gemachten lebenden Zellen verfolgte.

An den Schnitten fixierter Drüsen sieht man bei Anwendung Granulalerhaltender Methoden dasselbe; wenn dagegen an Stelle der Granula im Schnitt die beschriebenen Protoplasmamaschen erscheinen, so sind diese verschieden geräumig, entsprechend der verschiedenen Grösse der ursprünglich darin gelegenen Granula.

Wie stellen sich nun die allerersten Anfänge der Granula dar? Sind es die sogen. Protoplasmakörnchen, oder nicht?

Zunächst muss man alle die Körnchen ausscheiden, welche in fixierten Präparaten vorhanden sind, ohne dass sie frisch nachgewiesen werden können; zu diesen rechne ich einen Teil, wahrscheinlich die meisten der Altmannschen fuchsinophilen Körner. Es kommen streng genommen nur die wenigen Protoplasmakörnchen in Frage, welche u. a. E. Müller und Noll beschrieben haben, von denen diejenigen der Tränendrüse (Noll) sich auch besonders zahlreich in sekretleeren Zellen fanden. Für diese Körnchen ist es, soweit man überhaupt auf dem Wege des Vergleiches von Präparaten schliessen darf, höchst wahrscheinlich, dass sie wirklich durch Vergrösserung die heranreifenden Sekretgranula bilden. Bezüglich dieser vitalen Körnchen also könnte die Altmannsche Lehre von der Ausbildung des granulären Sekretmaterials aufrecht erhalten werden.

Man könnte sogar noch weiter rückwärtsgehend gewisse fädige Bildungen des Protoplasmas als Vorstufen für diese Körnchen ansehen. Denn von verschiedenen Seiten sind Fäden oder ähnliches auch in der frischen Zelle beschrieben worden. Schon Pflüger und später Heidenhain hatten erkannt, dass in der Aussenzone der Pankreaszellen sehr feine, hier und da mit Varikositäten besetzte Linien, an der Aussenwand beginnend und nach innen zu konvergierend vorkommen (Heidenhain). Ferner hat Michaelis in der Submaxillaris der Maus senkrecht zur Membrana propria gestellte zierliche Stäbchen beschrieben, ausserdem Fäden in Pankreas und Parotis, die zwar frisch nicht zu sehen waren, aber durch vitale Färbung sichtbar

wurden. Ebenso gehören hierher die von Noll in den sekretleeren Schleimzellen der Retrolingualis des Hundes bemerkten Streifungen, deren Form und Anordnung mit den nach Altmann darstellbaren Fäden übereinstimmen.

Alle diese Bildungen, welche übrigens zum Teil auch eine Andeutung von körnigem Zerfall erkennen lassen, könnte man mit gleichem Recht wiederum als Vorstufen der Protoplasmakörnchen und damit der Sekretgranula ansehen, da sie in bedeutender Menge nur in der sekretleeren Zelle vorhanden sind und bei der Bildung der Granula verschwinden.

Zieht man diese als äusserste zulässige Schlussfolgerung für jene Zellformen, in denen die Fäden und Körnchen vital nachgewiesen sind, so muss man bezüglich der Zellen, in denen sich diese Gebilde nicht haben frisch beobachten lassen, eine etwas andere Anschauung von der Entwicklung der Granula bekommen; so z. B. bei den Hauptzellen des Magens, in denen ich beim Hund niemals Fäden oder Körnchen sehen konnte.

Man hat hier davon auszugehen, dass diese und andere Zellen erst nach geeigneter Fixierung und Färbung fädige und körnige Strukturen aufweisen, welche ihrer Lagerung und dem Aussehen nach den anderwärts gefundenen vitalen ähnlich sind. So sind von Solger in den serösen Zellen der Submaxillaris des Menschen sogen. Basalfilamente beschrieben worden, deren Vorkommen dort Laguesse und Jouvenel und E. Müller (für die Submaxillaris des Meerschweinchens) bestätigen. Ferner werden von französischen Autoren vornehmlich in Pankreaszellen solche Fäden als „ergastoplasmatische“ Bildungen beschrieben (Bouin, Garnier, Launoy, Regaud und Policard u. a.)

Wenn man diesen Bildungen gegenüber, die übrigens ihrem Wesen nach nicht übereinzustimmen brauchen, den streng morphologischen Standpunkt aufgibt und sie im Sinne der eingangs gemachten Annahme (S. 86) als Ausdruck irgend einer einstweilen noch unbekannten chemischen Differenzierung in dem betreffenden Protoplasma betrachtet, so wird man mit dieser Beschränkung auch ihnen dann eine Beziehung zu den Sekretgranula zusprechen dürfen, wenn, wie dies z. B. Mathews beschreibt, dem Schwund der Fäden eine Vermehrung der Granula in der Pankreaszelle entspricht. Diese Beziehungen wären also dann keine morphologischen, sondern chemische. Bei Betrachtungen über die Struktur des Protoplasmas könnte man sie vorläufig also auch nur in letzterem Sinne verwerten.

3. Die Bedeutung des Zellkernes für die Leistungen der Drüsenzelle.

Es ist eine vielfache erörterte Frage, welche Rolle der Zellkern bei den Leistungen einer Zelle spielt. Für die hier behandelten Drüsenzellen ist das Interesse an dieser Frage erst im Laufe der letzten Jahre wieder reger geworden. Leider aber lauten zur Zeit die Antworten so verschieden, dass sich

noch keine klaren Vorstellungen herauschälen lassen. Ich werde mich deshalb, trotzdem die Literatur hierüber schon beträchtlich angewachsen ist, nur kurz fassen.

Zunächst möchte ich betonen, dass alle Autoren, welche die Kerne ruhender und tätiger Drüsenzellen in frischem Zustande sahen, darin einig sind, dass dieselben in beiden Fällen von rundlicher Form sind und jedenfalls glatte Konturen haben. Es ist sicher, dass erst durch Einwirkung von Fixierungslösungen die ruhenden Kerne zackig werden. Alle Vermutungen, welche an diese offenbare Reagenzwirkung geknüpft wurden und noch werden, treffen gar nicht den lebenden Kern.

Ein zweites Merkmal, welches ebenso wie das erstere schon von Heidenhain gefunden wurde, besteht in Verschiedenheiten der Kernfärbbarkeit; in der ruhenden Zelle färbt sich im allgemeinen der Kern diffus, in der tätigen treten Körner in ihm hervor, während der Grund vielfach farblos bleibt.

Diese beiden Unterschiede, also die Form und Färbbarkeit der fixierten Kerne betreffend, treten schon zu Beginn der Sekretion der Zelle auf, nicht erst in ganz oder maximal entleerten Zellen (Schmidt).

Drittens ändert sich die Grösse des Kernes; er wird in der tätigen Zelle voluminöser. Durch genaue Vergleiche kann man dies schon mit dem Auge erkennen. Von Messungen erwähne ich diejenigen Launoys an der Giftdrüse von *Vipera aspis*. Danach ändert sich dort der Durchmesser der Kerne in dem erwähnten Sinne um $1-3\ \mu$ ($5-6\ \mu$ gross beim ruhenden, $6-8\ \mu$ nach der Tätigkeit).

Schliesslich ist ziemlich allgemein auch eine Verlagerung des Kernes in der Zelle von der Basis nach oben zu bei der Sekretion beobachtet worden (R. Krause sah dies in den lebenden Zellen der hinteren Speicheldrüse von *Octopus*).

Dies sind lauter sichere Tatsachen, welche auf meist ältere Beobachtungen zurückzuführen sind.

In neuerer Zeit besonders sind nun ferner Angaben gemacht worden über eine direkte oder indirekte Beteiligung des Kernes an der Bildung des Sekretmaterials, also der Granula.

In dieser Beziehung spielen die sogenannten Nebenkern eine Hauptrolle, welche am eingehendsten in den Pankreaszellen beschrieben wurden.

Nussbaum hatte als erster folgende Beschreibung gegeben: Der Nebenkern, dessen Name übrigens nichts präjudizieren sollte, sei entweder solitär oder multipel, solidoval oder spiralig gedreht, oft auch lockig gewunden. Danach wurden noch eine Reihe ähnlicher granulärer Zelleinschlüsse mit dem Namen „Nebenkern“ belegt. Sie liegen alle im basalen Abschnitt der Drüsenzelle in der Nähe des Kernes und zwar wurden sie nur am fixierten Objekt beschrieben.

Diese Nebenkern~~e~~ nun sollen einmal Beziehungen zum Hauptkern, andererseits zu dem Sekretmaterial haben.

In ersterer Hinsicht wird versucht, die Nebenkern~~e~~ als Produkte des Kernes zu erklären. Ohne allzuviel auf Einzelheiten einzugehen, will ich nur bemerken, dass man sich z. B. auf färberische Übereinstimmungen der Nebenkern~~e~~ mit gewissen Kerneinschlüssen stützt (Ogata, Vigier, ~~ver~~ Eecke). Dieses Vorgehen halte ich für unzulässig. Denn zwei sich gleich färbende Elemente können ganz verschieden voneinander sein, ebenso wie umgekehrt zwei sich verschieden färbende Körperchen in enger genetischer Beziehung zueinander stehen können. Ein wesentlich exakterer Nachweis wurde dadurch zu führen versucht, dass an Präparaten direkte Übergänge geformter Kernbestandteile in das Protoplasma beschrieben wurden. Ogata sagt, ein „Plasmosom“ des Kernes treibe die Kernwand beulenartig vor und trete durch sie nach aussen durch. ~~Ver~~ Eecke stimmt dem zu, lässt aber nach dem Austritt des Nebenkerns den Hauptkern verschwinden. Platner beschreibt (ebenfalls am Pankreas) das Auftreten einer „Kernknospe“, welche sich vom Kern abschnürt und zum Nebekern wird. Ich verweise weiterhin noch auf die Darstellungen von Maximow, Nicolaides, Lange, Vigier, Phisalix.

Hinsichtlich der Beziehungen der Nebenkern~~e~~ zum Sekretmaterial der Zellen stimmen die meisten Autoren mit Nussbaum darin überein, dass sie am zahlreichsten sich nach Fütterungen der Tiere, also nicht im Hungerzustande vorfinden (Galeotti, Garnier, Nicolaides und Melissinos). Das könnte man so verstehen, dass in der Ruhe die Nebenkern~~e~~ direkt zur Bildung der Sekretgranula mitverwendet würden, wie eine Anzahl Autoren auch wirklich annehmen.

Bemerkenswert ist die Beobachtung Kurt Müllers am Pankreas des Salamanders, dass die Nebenkern~~e~~ nicht aus dem Kern, sondern aus den basalen Protoplasmafäden entstehen und, nachdem sie vielleicht durch Abgabe von Material an der Sekretbildung teilgenommen, sich wieder in Fäden zurückverwandeln.

Eberth und Müller sind von irgendwelchen Beziehungen zwischen Nebekern und Sekret nicht überzeugt.

In anderer Weise konstruiert Mathews Beziehungen zwischen Kern und Sekretstoffen. Er lässt nämlich die Fäden aus dem Kern hervorgehen, und da diese zu den Granula in Beziehung stehen, hat er die Fäden als Zwischenglieder zwischen Kern und Granula.

Bezüglich der komplizierten Darstellung Garniers muss ich auf das Original verweisen.

Man ersieht aus diesen wenigen Angaben, wie unklar die Verhältnisse liegen. Sieht man einmal ganz davon ab, dass unter den Nebekernen sicherlich ganz heterogene Elemente gefasst werden, so bleibt erstens noch

zu beweisen, dass die aus dem Kern stammenden Nebkerne wirklich als geformte Bestandteile aus ihm heraustreten und nicht, was weit wahrscheinlicher ist, ursprünglich ungeformte und erst durch die Fixierungslösungen ausgefällte Kernmassen darstellen. So denken auch einige Autoren an die Abgabe nur gelöster Substanzen seitens des Kerns (Regaud). Ferner ist doch noch unklar, wie dann die Kernstoffe eben zur Bildung der Sekretgranula beitragen können. Am unwahrscheinlichsten ist es, dass das Kernmaterial sich direkt in Granula verwandelte. Denn da es sich doch dann nur um eine beschränkte Zahl von Granula handeln würde, wäre es ganz unverständlich, was diese paar besonderen Granula unter den übrigen sollten. Da ist jede Annahme, die mit einer Vermittlung des Protoplasmas zwischen Kern und Granula rechnet, physiologisch von vornherein viel berechtigter. Wir hätten dann wenigstens die Möglichkeit vor uns, dass das Kernmaterial allen Granula zugute käme. In Anbetracht des Hypothetischen dieser ganzen Vorstellungen möchte ich über diese allgemeinen Andeutungen nicht hinausgehen und nur noch erwähnen, dass Macallum die hier in Betracht kommenden chemischen Vorgänge mit dem Vorhandensein von Eisen und Phosphor in Verbindung zu bringen sucht.

Ich erkenne also, um es nochmals zu resumieren, ein Hand in Handgehen von Kernveränderungen mit den Sekretionserscheinungen im allgemeinen an und gebe auch zu, dass speziell im Pankreas vieles darauf hinweist, dass ein stofflicher Austausch von Kernsubstanzen nach dem Protoplasma zu stattfindet. Ich finde auch die Annahme gerechtfertigt, dass dieses Kernmaterial bei der Sekretbildung mitverwendet wird, hauptsächlich aus dem Grunde, weil der Kern jedesmal im sekretgefüllten Zustande der Zelle am wenigsten voluminös ist. Aber — und das ist das Wesentlichste — es zwingt nichts zu der Vorstellung, dass der Kern die Hauptrolle bei der Sekretbildung spielt, vielmehr muss nach wie vor dem Protoplasma ebenso wie bei dem Akte der Sekretentleerung auch bei der Sekretbildung die wichtigste aktive Tätigkeit zugeschrieben werden.

C. Die Sekretgranula.

Wenn auch zweifellos dem Protoplasma der Drüsenzelle sowohl bei der Bildung wie auch bei der Ausstossung des Sekretmaterials die Hauptrolle zufällt und wir deshalb in physiologischer Hinsicht diesem Teil der Zelle die grösste Bedeutung beimessen müssen, so treten doch, wie aus den bisherigen Beobachtungen hervorgeht, die morphologisch bemerkenswertesten Erscheinungen der Sekretion an den Granula zutage. Speziell in den grossen Verdauungsdrüsen und ihnen ähnlich gebauten Drüsen bietet der jeweilige Zustand der Zellgranula das sichtbare Hauptcharakteristikum für die einzelnen Sekretionsphasen der Zellen.

Es dürfte deshalb angezeigt sein, hier nochmals die Eigenschaften und die Bedeutung dieser Zelleinschlüsse näher ins Auge zu fassen. Ich beziehe mich aber hier nur auf diejenige Klasse von Granula, welche, wie in den grossen Verdauungsdrüsen, wirklich bei dem Sekretionsakt verbraucht werden.

1. Physikalische Eigenschaften der Sekretgranula.

Über ihr Aussehen war schon gesagt, dass sie in den verschiedenen hier in Betracht kommenden Zellformen sich in frischem Zustande durch ihr Lichtbrechungsvermögen unterscheiden können. Diejenigen der Schleimzellen z. B. erscheinen in den sekretgefüllten Zellen matter als die der Eiweisszellen (Langley, Solger). Auch in ein und derselben Zelle können sie von etwas differentem Lichtbrechungsvermögen sein. Diese optischen Phänomene können natürlich durch verschiedene Momente bedingt sein. Dass aber sicherlich u. a. der Wassergehalt der Granula von Einfluss ist, geht aus der Erscheinung hervor, dass man künstlich ein gut sichtbares Granulum durch Wasserzusatz undeutlich und schliesslich ganz unsichtbar machen kann. In Rücksicht hierauf scheint mir es gestattet, aus den Angaben, wonach in der tätigen Zelle die Granula undeutlicher wurden (Kühne und Lea, E. Müller, Noll, Mathews), und zwar gerade die dem Lumen des Drüsen-schlauches zunächstliegenden, zu vermuten, dass das mit durch eine Imbibition mit Flüssigkeit bedingt ist.

Andererseits muss man in allen Fällen, wo man in der lebenden oder überlebenden Zelle Granula nicht wahrnehmen kann, sich hüten, auf gänzliche Abwesenheit dieser Elemente zu schliessen, und sich vergewissern, ob nicht nach Zusatz von etwas konzentrierteren Salzlösungen, als den physiologischen, Granula hervortreten.

Das einzelne Granulum der ruhenden Zelle nun stellt, wenn man es auch als tropfenartig bezeichnet, dennoch keinen Tropfen in dem Sinne dar, als ob es wirklich flüssige Konsistenz hätte. Man kann nämlich mit Leichtigkeit die von verschiedenen Autoren gemachte Beobachtung bestätigen, dass die beim Zerquetschen eines frischen Drüsenstückchens in Freiheit gelangten und zu mehreren oder isoliert in der Untersuchungsflüssigkeit befindlichen Granula durchaus nicht sozusagen ausfliessen, sondern ihre ursprüngliche Gestalt beibehalten. Sie verhalten sich so eher wie Pigmentkörnchen und zeigen auch wie diese sogenannte Molekularbewegung. Andererseits muss ihre Konsistenz als eine sehr weiche bezeichnet werden, denn bei gegenseitigem Druck platten sie sich leicht ab (Held), und wenn man sie als mehr oder weniger massive harte Körner nach der Fixierung und Färbung im Schnittpräparat wiederfindet, so haben sie im Laufe dieser Behandlung wie in ihrer chemischen Zusammensetzung, so auch in ihrer Konsistenz sicherlich eine gründliche Veränderung erfahren.

Ferner ist es nicht richtig, die Granula der ruhenden Zelle als Vakuolen zu bezeichnen. Das würde nach der üblichen Bezeichnung solcher Bildungen im Tier- und Pflanzenreich auf eine flüssige Konsistenz hinweisen, welche sie doch nicht haben. Erst wenn im Laufe der vermutlichen Verflüssigung wirklich ein zur Entleerung fertiger Tropfen gebildet sein sollte, dann könnte man von einer Vakuole reden.

E. Müller hat die Granula wegen des geschilderten Verhaltens als kristallinische Körner bezeichnet.

Held charakterisiert sie mit folgenden Worten: „Es erscheinen darnach diese Sekrettropfen und Sekretkörner als Analoga zu den Farbstoffvakuolen im Cytoplasma der Rindenzellen, welche als stark lichtbrechende Tropfen dort sichtbar sind und konzentrierte Farbstofflösungen bedeuten, oder zu den Klebermehlkörnern der äusseren Zellschichten des Samenkörpers von Getreidearten.“

Nach dem Gesagten möchte ich mich, was die physikalischen Verhältnisse anlangt, lieber der Auffassung E. Müllers anschliessen.

2. Chemische Beziehungen der Sekretgranula zu den Sekretstoffen.

In ihrer Eigenschaft als Träger derjenigen Stoffe, welche die Drüsenzelle in der Ruhe bildet und ansammelt, um sie bei der Tätigkeit als Bestandteile zum Sekret zu liefern, müssen die Granula verschiedener Drüsen je nach den Zusammensetzungen des Sekretes verschieden organisiert sein. Damit in ursächlichem Zusammenhang steht jedenfalls ihr verschiedenes Verhalten chemischen Reagentien und den üblichen Fixierungsflüssigkeiten gegenüber.

Bezüglich der näheren Beziehungen nun zwischen der Substanz der Granula und den Sekretstoffen, speziell den organischen, sind unsere Kenntnisse noch nicht allzu tiefgehend.

Im allgemeinen gilt der Satz, dass die Granula noch nicht die fertigen spezifischen Körper des Sekrets enthalten, sondern nur sogenannte Vorstufen derselben.

So betrachtet man auf Grund färberischer Unterschiede in den Schleimzellen das Sekretmaterial noch nicht als das fertige Muzin (Klein, Heidenhain), sondern als Mucinogen.

In gleicher Weise handelt es sich in den Ferment bereitenden Drüsenzellen nicht um die eigentlichen Fermente, sondern von ihnen dem chemischen Verhalten nach etwas verschiedene Körper. Die Kenntnis dieser Tatsachen verdanken wir vornehmlich den bekannten Untersuchungen von Heidenhain, Grützner, Grützner und Ebstein, Langley, Greenwood, Podwyssotzky, Ellenberger und Hofmeister.

Am Pankreas des Hundes hatte Heidenhain gefunden, dass das Glycerinextrakt der Drüse eines hungernden Tieres, welches unmittelbar nach dem Tode bereitet war, Faserstoff nicht oder kaum zu lösen vermochte, während ein nach 24stündigem Liegen der Drüse an der Luft oder in der Wärme gewonnenes Extrakt sehr kräftig Fibrin verdaute.

Bezüglich des tryptischen Fermentes fanden Ellenberger und Hofmeister das gleiche am Pferde-Pankreas. Hingegen fanden sie die anderen Fermente (auch ein Labferment) schon in der frischen Drüse wirksam.

Dass die Hauptzellen der Fundusdrüsen des Magens, übrigens auch die Pylorusdrüsenzellen, an sich noch kein wirksames Pepsin enthalten, hatten Ebstein und Grützner angegeben und die Ansicht geäußert, das Pepsin werde ausserhalb der Zellen erst durch die Berührung mit Kochsalz oder Salzsäure, überhaupt mit Chlorverbindungen, aus seiner Vorstufe frei. Genauer hat dann Langley die Unterschiede nach ihrer chemischen Seite hin präzisiert. Aus seinen mit Edkins zusammen gemachten Beobachtungen sei hier hervorgehoben, dass das wässerige Extrakt der Magenschleimhaut eines hungernden Tieres infolge Behandlung mit Natriumkarbonat seine peptische Kraft wenig oder gar nicht verliert, obgleich Pepsin durch Natriumkarbonat relativ schnell zerstört wird. Demnach enthalten die betreffenden Zellen noch kein eigentliches Pepsin, sondern eine Vorstufe, das Pepsinogen. Von diesem sagen auch Langley und Edkins, dass es erst durch die Salzsäure in Pepsin übergeführt wird. Es ist dabei bemerkenswert, dass die Autoren nicht nur eine Vorstufe des Pepsins annehmen, sondern verschiedene Zwischenkörper, eine Reihe also, deren letztes Glied erst die letzte Vorstufe des Fermentes ist.

Im einzelnen kann hier nicht weiter auf die einschlägigen Untersuchungen der genannten Autoren eingegangen werden. Ich verweise deshalb auf deren Darlegungen in Green „Die Enzyme“ (übersetzt von Windisch), Berlin, S. 387 u. ff. Dort findet sich, soviel mir bekannt, die ausführlichste Darstellung dieser chemischen Fragen.

Es kommt für unsere Zwecke mehr darauf an, festzustellen, dass es die Granula sind, welche das noch nicht fertige Ferment, sondern das Proferment, die Vorstufe, enthalten. Das nämlich ergibt sich mit völliger Sicherheit aus der kombinierten Vergleichung des Granulagehaltes der Drüsen und ihres Gehaltes an Proferment während der Ruhe und Sekretionstätigkeit. In dieser Beziehung ist durch die Untersuchungen von Langley sowie Grützner und seinen Schülern einwandfrei bewiesen, dass im allgemeinen der Profermentgehalt der Drüsen im Hungerzustande am grössten ist und um so geringer wird, je mehr im Laufe der Sekretion die Zellen an Granula verarmen. Das gilt nicht nur für die Pepsindrüsen und das Pankreas des Säugetieres, sondern, wie die schönen Arbeiten von Paira-Mall und Brait-

maier, welche unter Grützners Leitung neuerdings ausgeführt wurden, zeigen, auch für körnerfressende Vögel.

Etwas anders jedoch könnten die Verhältnisse bei niederen Wirbeltieren liegen. Beim Frosch finden sich die pepsinbereitenden Drüsen im Ösophagus, während der Magen, wenn überhaupt, nur geringen Anteil an der Produktion dieses Fermentes hat; dagegen liefern die Drüsen des letzteren die Säure (Nussbaum, Swięcicki, Partsch, Grützner). Diese Pepsindrüsen fanden nun Nussbaum und Swięcicki gerade in der Verdauung am reichsten mit Ferment beladen, in der Ruhe geringer, und der letztere Autor sah auch dementsprechend während der Tätigkeit die Zellen am grössten. Grützner hatte allerdings das Gegenteil behauptet, glaubt aber, dass der Widerspruch sich dadurch erklären liesse, dass die genannten Autoren mit Winterfröschen, er dagegen mit Sommerfröschen experimentiert habe.

Immerhin muss man berücksichtigen, dass auch im Pankreas von *Geotriton fuscus* nach Galeotti nicht im Hungerzustande, sondern erst nach Pilokarpinwirkung die Ausarbeitung des Sekretmaterials in den Zellen zu bemerken ist. Man dürfte demnach vielleicht in der Tierreihe doch mehrfach ähnliche Abweichungen zu erwarten haben, wenn auch für den Warmblüter als Regel gilt, dass die ruhende Zelle das Maximum des Fermentgehaltes aufweist.

Eine sehr wichtige Frage, welche sich beim Vergleich der morphologischen und chemischen Änderungen an der sezernierenden Zelle aufdrängt, ist nun die, wann eigentlich die Umwandlung des Profermentes in das Ferment vor sich geht. Findet dies statt zu der Zeit, wenn die Granula aus der Zelle herausbefördert werden, oder erst nachdem das Sekret in das Gangsystem der Drüsen gelangt ist, oder gar erst nachdem es aus der Drüse selbst ausgeschieden wurde? Im ersteren Falle würde die Zelle selbst diese Aufgabe lösen, in den beiden andern dabei ganz unbeteiligt sein.

Für die erstere Annahme liesse sich eine sehr interessante Beobachtung von Kühne und Lea am Kaninchenpankreas anführen. Die Autoren injizierten Blut vom Ausführungsgange her in die Drüse und sahen, wie Blutkörperchen, welche trotz des Abströmens des Saftes in den Alveolen liegen blieben, sich alsbald in eine lackfarbene, dunkelrote Masse verwandeln, welche bei Verwendung von Hühnerblut die deutlich bleibenden Kerne einschloss; „eine Veränderung, die nur der tryptischen Wirkung des Saftes zuzuschreiben ist, welche diesem also sofort nach dem Austritte aus der ihn bereitenden Zelle zukommt“.

• Nach den Untersuchungen von Matthes (Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 1) widerstehen nun aber die Blutkörperchen der Pankreasverdauung, und ferner weisen die Arbeiten von Pawlow und seinen Schülern, sowie von Bayliss und Starling (Journ. of Physiol. 30, S. 61 und 32, S. 129) darauf hin, dass unter physiologischen Verhältnissen das tryptische Pankreasferment

erst im Darmlumen unter dem Einfluss des Darmsaftes wirksam gemacht wird, der reine Pankreassaft nur ein noch nicht völlig wirksames tryptisches Ferment enthält. Ferner ist zu bemerken, dass nach Pawlow auch die anderen Pankreasfermente, vornehmlich das Fette spaltende, erst durch die Galle verstärkt („aktiviert“) werden. Nach alledem muss die Deutung der Beobachtung von Kühne und Lea in Zweifel gezogen werden.

Ebenso schwierig ist es vorläufig, sich bezüglich des Pepsins eine klare Vorstellung zu bilden. Dies Ferment wird als solches nach Ebstein und Grützner erst durch die Berührung mit Chlorverbindungen frei. Wenn nun die Hauptzellen das Vorferment abgeben und dann, wie die Autoren annehmen, seitens der Belegzellen ein an Chloralkalien reiches Sekret abgegeben wird, so soll noch nicht bei deren Vermischung in den Drüsenlumina, sondern erst auf der Oberfläche der Magenschleimhaut das Sekret sauer und damit wirksam werden.

Man kann also einstweilen nur als das wahrscheinlichere hinstellen, dass ein fertiges Ferment noch nicht durch den Sekretionsprozess allein, welcher sich in der Drüsenzelle abspielt, gebildet wird.

Versucht man noch weiter die morphologischen mit den chemischen Vorstellungen zu kombinieren, so fragt man sich, ob bei denjenigen Drüsen, welche mehr als ein Ferment liefern, der Entstehungsort der einzelnen Fermente voneinander getrennt ist. Es könnten ja im Pankreas z. B. eine Anzahl Zellen nur für das tryptische, eine andere Gruppe nur für das diastatische usw. da sein, oder aber jede einzelne Zelle könnte alle Fermente zusammen liefern; und in letzterem Falle wiederum müsste entschieden werden, ob nicht etwa ein und dasselbe Sekretgranulum den Bildner für alle darstellt.

Sicherlich weist bis jetzt nichts aus den histologischen Beobachtungen darauf hin, dass in diesem Sinne eine Klassifizierung der Granula nach Fermenten oder gar eine solche der Zellen bestünde. Es muss aber auch zugegeben werden, dass Versuche speziell in dieser Richtung nicht angestellt wurden (ein Versuch von Bogomoletz an den Brunnerschen Drüsen dürfte kaum ein genügend klares Resultat geliefert haben).

Wenn somit ein ganz sicherer Anhalt zur Beantwortung dieser Frage fehlt und es deshalb verfrüht ist, sich in weitere Spekulationen einzulassen, so möchte ich es mir doch nicht versagen, darauf hinzuweisen, wie ausserordentlich fein die Organisation der Drüsenzelle sein muss für den Fall, dass dieselbe wirklich mehrere Fermente liefern kann. Pawlow und seine Schüler zeigten ja, wie genau eine Drüse bei ihrer Sekretbildung den Forderungen der eingeführten Nahrung sich anpasst. Es müsste also eine Zelle je nach Bedarf nur das eine oder andere Proferment hergeben, und das in prompter Weise infolge reflektorischer Erregung ihrer Nervenfasern. Welche kompli-

zierte Vorgänge müsste man da einmal bezüglich der Innervation der Zelle und ferner der Reaktionsfähigkeit ihres Protoplasmas annehmen, welches letzteres doch den ganzen zellulären Vorgang zu regulieren hätte!

Es dürfte nicht überflüssig sein, hier nochmals zu betonen, dass die Sekretgranula durchaus nicht charakteristisch für die Fermentbildung sind, sondern dass schon an der Hand der hier behandelten Verdauungsdrüsen ohne weiteres erhellt, dass die Bezeichnung der Granula als Fermentkörner beziehungsweise Zymogenkörner nur für eine beschränkte Anzahl Drüsen gilt.

Ohne Zweifel verdienen es die Zymogenkörnerchen des Pankreas vor allen anderen so genannt zu werden, da ja hier mehrere Fermente in Betracht kommen und kaum eine andere Substanz des Pankreassaftes noch wesentlich auf sie zurückzuführen ist.

Beim Magen hingegen liegen die Verhältnisse schon etwas anders. Zwar die Granula der Hauptzellen der Fundusdrüsen der Säuger sind auch nur für die Bildung des Pepsins und Labferments in Anspruch zu nehmen. Bei den Vögeln (und Amphibien) dagegen kommt den entsprechenden pepsinbildenden Zellen auch die Säureproduktion zu. Die Granula dieser Zellen hätten also neben der Fermentbereitung noch Anteil an der Säurebildung.

Beim Frosch weiterhin bilden die Zellen der Magendrüsen im besten Falle nur wenig Pepsin, in der Hauptsache die Säure. Hier würde die Bezeichnung der Granula als Zymogenkörnerchen kaum mehr zutreffen.

Was die Speicheldrüsen betrifft, so hat man nach Grützner (77) anzunehmen, dass die Ptyalinbereitung nicht allen Drüsen zukommt. Der Parotis des Hundes z. B. spricht Grützner diese Funktion ab, während sie nach ihm für Mensch und Pflanzenfresser besteht. Ferner bereitet nach ihm die Submaxillaris des Kaninchens ebenfalls kein Ptyalin; denn Glycerinextrakte dieser Drüse bildeten selbst innerhalb einiger Stunden aus Stärkekleister keinen Zucker, während der Versuch mit der Parotis des Kaninchens innerhalb weniger Minuten gelang. Allerdings decken sich mit den Angaben Grützners diejenigen von Ellenberger und Hofmeister nicht. Vielmehr wollen diese beim Hund (auch Pferd, Rind, Schaf, Schwein) eine amylytische Fähigkeit der Parotis nachgewiesen haben; die Karbol- und Glycerinextrakte der Drüse des Hundes lieferten nämlich nach drei Stunden bestimmbare Zuckermengen. Grützner verlangt aber wohl mit Recht, dass schon nach Minuten, ja Sekunden sich die Wirksamkeit zeigen soll, wenn es sich um ein Verdauungsferment handelt.

3. Die biologische Bedeutung der Sekretgranula.

Es erübrigt noch, kurz auf die biologische Wertigkeit der Sekretgranula einzugehen. Aber auch hier fasse ich nur die eben besprochenen Granula

ins Auge, welche in der Ruhe in der Zelle angehäuft, in der Tätigkeit ganz eliminiert werden. Das sind, wie ich nochmals betonen möchte, eine besondere Art von Granula, welche zu sondern sind von gewissen granulären Bildungen anderer Zellen, übrigens auch mancher anderen Drüsenzellen.

So wesentlich sie auch für den Ablauf der Sekretion in den Zellen sein mögen, so stellen diese Sekretgranula im Vergleich zu dem Protoplasma untergeordnete Elemente der Zelle dar. Ich würde an das Gegenteil nur dann denken, wenn wirklich, wie es sich Altmann wohl dachte, ein kleinstes Körnchen als primäres sich durch Wachstum zu den mit Sekretvorstufen beladenen grossen Granula herausbildete, sozusagen das Aktive in der Zelle darstellte. Das trifft aber nicht zu. Denn das Protoplasma einer jugendlichen Zelle ist homogen und so auch vielfach in der sekretleeren Zelle. Alle kleinen Körnchen, die in diesem Protoplasma zuerst gering an Zahl, dann reichlicher auftreten, können sehr wohl als Ausscheidungsprodukte des Protoplasmas betrachtet werden, welche erst von der zu ihrer spezifischen Tätigkeit gereizten Zelle produziert werden. Ebenso liegt nichts im Wege, auch da, wo die Anfänge der Sekretgranula sich nicht als kleine Körnchen in der frischen Zelle wahrnehmen lassen, sondern nur Differenzierungen chemischer Art vorliegen dürften, solche Protoplasteileichen als Elaborate des Protoplasmas zu betrachten. Natürlich kann bei seiner weiteren Vergrösserung ein Körnchen auch von sich aus irgendwie mitwirken; das Nähere ist ja vorläufig gar nicht zu entscheiden. Aber es ist doch auch hierbei dem Protoplasma die wesentliche Rolle zuzuschreiben, da es doch offenbar derjenige Teil der Zelle ist, in welchem deren spezifische Fähigkeiten lokalisiert sind.

Deshalb möchten aber die Granula noch nicht die Bezeichnung als tote Gebilde verdienen. Das scheint mir deshalb nicht richtig, weil sich in ihnen im Laufe ihrer Entwicklung und auch vor dem Übergang in das Sekret sehr wohl noch Stoffwechselvorgänge abspielen können. Wenn z. B. Langley vor dem fertigen Zymogen noch Zwischenstufen annimmt, welche dem eigentlichen Ferment noch unähnlicher sind als dieses, so muss man füglich diese chemische Vervollkommenung sich in den Granula abspielen denken.

D. Mikrochemische Beobachtungen an Drüsenzellen.

Vom Standpunkte des Histologen wie auch des physiologischen Chemikers aus wäre es für die genauere Erkenntnis der Vorgänge bei der Sekretbildung seitens der Drüsenzelle von grösster Bedeutung, wenn man durch mikrochemische Reaktionen in der Zelle dem Stoffwechsel derselben etwas näher kommen könnte. Man müsste schliesslich solche Stoffe, welche charakteristische Bestandteile des Sekretes darstellen, durch Fällungs- beziehungsweise Färbungsreaktionen nachweisen und so ihr Vorhandensein in den einzelnen Sekretionsphasen auf direkterem Wege nachweisen, als dies durch einen Ver-

gleich des histologischen Bildes mit den Ergebnissen chemischer Untersuchungen möglich ist.

Man ist aber bis heute in dieser Hinsicht über die ersten gröberen Versuche noch nicht hinausgekommen.

Die ursprüngliche Ansicht Nussbaums, dass die Schwärzung der Sekretgranula mit Übersmniämsäure auf ihren Ferment- resp. Profermentgehalt schliessen liesse, hat sich als irrig herausgestellt. Es besteht heute noch keine Methode, auf mikrochemischem Wege Fermentkörnchen von anderen zu trennen.

Dagegen existiert bekanntlich eine Anzahl von Farbstoffen, welche eine gute Erkennung der Muzinsubstanzen der Schleimzellen gewähren, und man verwendet ja solche Färbungen direkt dazu, um gegebenenfalls zu entscheiden, ob man Schleim- oder andere Zellen vor sich hat.

Einen naheliegenden Angriffspunkt scheinen die säureproduzierenden Zellen des Magens zu bieten. Hier handelt es sich nicht nur um die Frage, wie die Säure gebildet wird, sondern vor allem, welche Zellen Säurebildner sind. In letzter Hinsicht haben sich eine Anzahl Autoren um Ausarbeitung mikrochemischer Reaktionen bemüht.

Indessen liegen die Dinge doch hier auch nicht so einfach. Seit Brücke nämlich ist es bekannt, dass innerhalb der Drüsenschicht, welche die Säure liefert, keine saure Reaktion herrscht, eine Tatsache, mit der auch Ebstein und Grützners Anschauung über die Säurebildung in Einklang steht (vgl. S. 129). Dementsprechend muss man alle auf färberischem Wege gewonnenen Resultate, nach denen die Belegzellen sauer reagieren sollen, mit grosser Vorsicht aufnehmen. Das gilt für die Versuche von Cl. Bernard und Lépine. — Sehrwald legte dünne Schnitte des völlig frischen Magens zunächst in eine Lösung von milchsaurem Eisen, dann nach Abwaschen in eine solche von Ferricyankalium. Er erhielt die Hauptzellen völlig farblos, die Belegzellen intensiv blau. Daraus schliesst er vorsichtigerweise, dass die Belegzellen weniger alkalisch als die Hauptzellen reagieren, und in Anbetracht der Färbungsintensität mindestens neutral, wenn nicht gar sauer. Er erblickt aber in dem Ausfall der Reaktion doch eine Stütze für die Annahme, dass die Belegzellen die Säure bilden. — Viel zu weit in seinen Schlussfolgerungen geht meines Erachtens Mosse. Er findet, dass die Hauptzellen sich mit dem neutralen Farbstoff (Neutralrot), die Belegzellen dagegen mit dem sauren färben, und folgert daraus nach allgemeinerer Regel, die Reaktion der ersteren sei sauer, die der anderen alkalisch. Abgesehen von dem direkten Widerspruch, in dem diese Angabe mit den Befunden Sehrwalds steht, wäre in erster Linie einzuwenden, dass, wenn die Hauptzellen wirklich sauer wären, in Anbetracht ihres Gehaltes an Propepsin die Möglichkeit einer Selbstverdauung bestünde. — In exakterer Weise ging Greenwood vor. Er behandelte die fraglichen Drüsen mit Höllesteinlösung und fand, dass die Belegzellen offenbar das Silber viel stärker banden als die Hauptzellen (die ersteren wur-

den intensiv geschwärzt, die letzteren nicht oder erst nach längerer Einwirkung der Lösung). Daraus wäre zu schliessen, dass den Belegzellen wohl ein grösserer Chlorgehalt zukäme, wobei die Frage, ob in ihnen schon Säure ist oder nicht, gar nicht berührt wird. Ich glaube, man darf aus diesem Befund Greenwoods auf eine direkte Beteiligung der Belegzellen an der Salzsäurebildung schliessen, zumal wenn man noch die unlängst von Leo Schwarz im Laboratorium Hofmeisters gemachte Entdeckung hinzunimmt, wonach die Magenschleimhaut das Chlor aus dem Blute aufzuspeichern vermag.

Den besagten Zellen stehen physiologisch am nächsten von allen Drüsenzellen diejenigen der Meeresschnecken, welchen eine Produktion von Schwefelsäure zukommt. In diesen findet sich das Sekretmaterial, wie schon erwähnt, in Gestalt von Vakuolen in der Zelle (St. Hilaire, Schulz). Beide Autoren injizierten Farbstoffe in den lebenden Tierkörper (Neutralrot, Methylenblau). St. Hilaire fand danach die Vakuolen wohl gefärbt, konnte aber daraus nicht auf saure Reaktion schliessen. Schulz sah hingegen den Farbstoff gar nicht in die Zelle eindringen. Ebenso fielen die Versuche von Schulz mit Injektion von Barytsalzlösung aus. Er konnte keine Fällung des Vakuoleninhaltes damit erzielen. — Es lässt sich also vorläufig so an diesen Zellen kein Urteil darüber gewinnen, wo die Säure entsteht.

Im Anschluss hieran erwähne ich die Versuche mit intravitaler Injektion von Lösungen, welche zu anderem Zweck unternommen wurden, nämlich um die Ausscheidungswege in den Drüsen für gewisse Substanzen zu bestimmen.

In neuerer Zeit hat R. Krause (114) die Versuche mit dem Indigkarmin an der Submaxillaris des Hundes wieder aufgenommen. Er fand abgesehen von den Halbmonden die Zellen der Speicheldrüsen mittleren und geringeren Kalibers gefärbt, und nur wenig die Schleimzellen, und zwar von diesen nur „sekretleere“. Während nach ähnlichen Resultaten früher schon Zerner auf eine sekretorische Funktion der Speicheldrüsen geschlossen, Eckhard es aber unentschieden gelassen hatte, ob der Farbstoff nicht doch nur von ihnen aus der Umgebung imbibiert würde, hält R. Krause es für sicher, dass die Zellen durch vitale Tätigkeit des Protoplasmas den Farbstoff aufgenommen haben. Denn er fand stets die obere, nach dem Lumen gelegene Zellregion gefärbt, eine Erscheinung, welche, wie er ausführt, auch nicht infolge nachträglicher Imbibition vom Lumen aus zustande gekommen sein konnte.

Auf Grund dieser Versuche möchte man, wenigstens für die erwähnte Drüse, in Übereinstimmung mit Pflüger und Merkel annehmen, dass auch den Zellen der Ausführungsgänge eine sekretorische Funktion zukommt. In der Tat haben auch Mislowsky und Smirnow und R. Krause histologische Veränderungen an ihnen bei der Sekretion beschrieben.

Dies zugegeben, wäre es doch unzulässig, den eigentlichen Drüsenzellen der Alveolen die Fähigkeit abzusprechen, ebenfalls diejenigen Stoffe auszuscheiden, welche möglichenfalls auch die Zellen der Gänge passieren, und sogar die Abscheidung von Salzen etwa nur den letzteren zu belassen. Denn bei dem ganzen Sekretionsvorgang, wie ich ihn an der Hand der grossen Verdauungsdrüsen entwickelt habe, spielt ja ein Flüssigkeitsstrom in den spezifischen Drüsenzellen eine Hauptrolle, ein Strom also, den sich die Zelle vermittelt der Lymphe vom Blute verschafft, und der vermutlich doch auch Salze enthält. Diese Annahme kann natürlich nicht durch Injektion körperfremder Substanzen, wie des Indigkarms, bewiesen oder widerlegt werden.

Nun hat allerdings R. Krause (112) auch einen Versuch mit Jodnatrium in derselben Weise gemacht. Das Jod sollte in der Drüse mit Palladiumchlorür gefällt und mikroskopisch durch die braunschwarze Färbung des Palladiumjodüres nachgewiesen werden. Indessen zeigten die Drüsenepithelien nur eine ganz diffuse Bräunung, obgleich der Kanülenspeichel die Jodreaktion kräftig gab. Es lässt sich also diesem Versuch noch nichts entnehmen. Aber sehr wünschenswert wäre es doch, wenn solche und ähnliche Versuche wieder aufgenommen würden, besonders im Hinblick auf die Granula¹⁾.

E. Das Vorkommen und die Bedeutung von Fett in den Drüsenzellen.

Mit den in den Drüsenzellen sich abspielenden Stoffwechselvorgängen stehen offenbar im Zusammenhang die Befunde von Fetteinschlüssen des Protoplasmas.

Es handelt sich hier nicht um die Fett sezernierenden Drüsen, sondern um eine Anzahl der besprochenen Verdauungsdrüsen, welche mit einer Fettproduktion nichts zu tun haben. Bei ihnen kann man, so im Pankreas, den Magendrüsen, Speicheldrüsen und besonders reichlich in der Tränendrüse, durch die Osmiumreaktion Fettkörnchen nachweisen, deren Grösse nach auf- und abwärts um diejenige der Sekretgranula schwankt. Da immerhin nach den heutigen Anschauungen diese Reaktion nicht ausschliesslich dem Fett zukommt, ist es sehr wichtig, dass Nicolaides ihre Löslichkeit in Äther und Xylol festgestellt hat. Sie finden sich in dem Protoplasma sowohl zwischen den Sekretgranula als auch in den basalen sekretleeren Partien.

Was die Bedeutung dieses Fettes anlangt, so fragt es sich in erster Linie, ob sein Auftreten mit der Sekretionstätigkeit der Zelle in irgend einem Zusammenhang steht.

¹⁾ Über die vitale Färbbarkeit von Drüsengranula in Farbstofflösungen hat Michaelis ausführliche Untersuchungen angestellt.

Dass das Fett als solches in das Sekret überginge, ist deshalb ausgeschlossen, weil die Sekrete der fraglichen Drüsen kein Fett enthalten. Wenn Sata annimmt, dass die menschliche Tränendrüse neben der Absonderung der Tränenflüssigkeit auch die Aufgabe habe Fett zu liefern, so wird sich mit einer solchen Annahme kaum ein Physiologe einverstanden erklären.

Es wäre aber möglich, dass eine indirekte Beziehung des Fettes zur Sekretbildung der Zelle bestünde, indem es während der Ausbildung der Granula vom Protoplasma aufgebraucht würde. Dies muss ich für die Tränendrüse (der Katze) verneinen. Denn der Fettgehalt der Zellen ändert sich nicht im Verlaufe der Tätigkeit. Axenfeld dagegen fand bei seinen Untersuchungen von menschlichen Tränendrüsen verstorbener Individuen ruhende Zellen völlig frei von Fett, sezernierende dagegen reichlich damit angefüllt. Das könnte also in dem Sinne aufzufassen sein, dass bei der Bildung der Sekretgranula das Fett verschwindet, um sich alsbald nach Entleerung des Sekretes wieder anzusammeln.

Am Pankreas lauten die Befunde auch nicht übereinstimmend. Bei Reptilien und Amphibien konstatierte Laguesse, dass der Fettgehalt der Zellen um so grösser ist, je mehr Zeit nach einer Fütterung verstrichen ist, das Fett aber ziemlich schnell wieder fortgeht, wenn die Verdauung von neuem in Gang kommt. Beim Hund hingegen sah Stangl nach Pilocarpininjektionen die Zellen noch ebenso fetthaltig wie im Hunger. Er findet tinktorielle Übergänge zwischen den Fetttröpfchen und Zymogenkörnchen und nimmt deshalb an, dass das Fett durch Verfettung der letzteren entstünde.

Die umfassendsten Beobachtungen stellte Nicolaides am Hunde an (Pankreas, Brunnersche und Pylorusdrüsen, Halbmonde der Submaxillaris). Er fand die Zellen um so fetthaltiger, je längerer Hungerzustand bestand (2.—30. Tag) und nimmt an, dass das Fett in den Zellen aus Eiweiss gebildet und dazu bestimmt sei, im Bedarfsfalle, d. h. bei noch länger dauerndem Hunger, in diejenigen Organe fortgeschafft zu werden, in welchen im Hunger die grösste Arbeit stattfände.

Hält man alle diese Angaben zusammen, so widerspricht ein Teil derselben direkt einer selbst mittelbaren Beziehung zwischen dem Fettgehalt der Drüsenzelle und ihrem Sekretionszustand. Man kann daher heute schon sagen, dass jedenfalls eine solche Beziehung allgemein für alle Drüsen nicht existiert. Aber darin stimmen alle Autoren überein, dass es sich nicht um pathologische Verfettung in den Zellen handelt.

F. Die zeitlichen Verhältnisse der Sekretion.

Zum Schlusse möchte ich nochmals die Drüsenzellen als Ganzes im Hinblick auf die zeitlichen Verhältnisse ihrer periodischen Tätigkeit betrachten.

Für die meisten Drüsen ist es sicher erwiesen, dass die einzelnen Zellen, wenn sie auch eine beschränkte Lebensdauer haben mögen, doch nicht infolge der Sekretionstätigkeit zugrunde gehen. Es fällt ihnen also die Aufgabe, Sekret zu bilden und auszuschcheiden, öfters zu.

In dem Ruhezustande häuft im allgemeinen die Zelle das von ihr ausgearbeitete Sekretmaterial an. Wenn es auch dahingestellt bleibt, ob dieser Modus für die Kaltblüter durchaus zutrifft, so ist bei den Verdauungsdrüsen des Warmblüters nicht daran zu zweifeln. Dieser Vorgang scheint ziemlich rasch zu erfolgen, da man nicht lange nach ergiebiger Tätigkeit die Zellen wieder ganz sekrethaltig vorfindet. Es liegen allerdings keine Untersuchungen vor, welche lediglich auf diesen Punkt abzielen. Es wäre daher erwünscht, genau die Zeit zu bestimmen, welche jede einzelne Drüse zur Bildung ihrer Sekretvorstufen braucht, und es könnten sich da vielleicht interessante Abweichungen bei den einzelnen Drüsen herausstellen.

Im Gegensatz hierzu deutet manches darauf hin, dass die Abgabe des Sekretes aus der Zelle langsam erfolgt. Das geben ausdrücklich Kühne und Lea sowie Biedermann an; sie sahen in den lebenden Zellen die Granula nur langsam die Zelle verlassen. Auch scheint mir das daraus hervorzugehen, dass bei den Hauptzellen des Magens im Laufe einer Verdauungsperiode die Verkleinerung der Zellen erst nach mehrstündiger Sekretion ganz deutlich wird. Dass natürlich nicht alle Zellen ein und desselben Drüsenschlauches in dieser Hinsicht gleichen Schritt halten, ist von vornherein anzunehmen.

Folgen diese beiden Phasen sich im allgemeinen so aufeinander, dass eine Pause nur dann eintritt, wenn die Zelle den sekretgefüllten Zustand erreicht hat, so ist doch noch eins hierzu zu bemerken.

Es ist nämlich nicht ausgeschlossen, dass auch eine sekretleere Zelle in diesem Zustande längere Zeit über verbleiben kann. Das wäre bei den Halbmonden derjenigen Schleimdrüsen der Fall, in denen diese wirklich sekretleere Zellen darstellen.

Ferner muss der Fall berücksichtigt werden, wenn die sekretgefüllte Zelle eine aussergewöhnlich lange Zeit über ohne Reiz zur Sekretion bleibt. Das trifft bei den Verdauungsdrüsen während abnorm langer Hungerperioden zu. Es werden hier weniger die Speicheldrüsen als vielmehr die tiefer im Verdauungskanal gelegenen Drüsen in Betracht kommen, weil die ersteren ja, was die reflektorische Erregung betrifft, nicht nur durch die Nahrung gereizt werden. So in exquisit reinen Fällen die Magendrüsen und Pankreasdrüse ösophagotomierter Tiere, wo jede Berührung der Verdauungsschleimhaut durch Ingesta ausgeschlossen ist. Nachdem Grützner (76) die Tatsache

schon im Jahre 1875 festgestellt hatte, konnte ich ebenfalls (Noll und Sokoloff) an den Hauptzellen der Fundusdrüsen beim Hund eine Volumabnahme schon nach fünftägigem Fasten erkennen. Ebenso gibt Jarotzky an, die Pankreaszellen bei der Inanition verkleinert gefunden zu haben. An den Magenhauptzellen des winterschlafenden Murmeltiers fanden R. und A. Monti, und Carlier an den Kardiadrüsenzellen des winterschlafenden Igels dasselbe.

Es handelt sich in allen diesen Fällen zweifellos um eine Rückresorption von Stoffen aus der Zelle. Man muss zunächst an das Wasser denken. Aber dass dies nicht allein die Ursache der Erscheinung ist, geht aus Grützners Untersuchungen hervor, welcher die Magenschleimhaut im Hunger auch pepsinärmer fand; und es folgt daraus die merkwürdige Tatsache, dass die Zelle offenbar aus den Granula dort bereits aufgespeicherte Stoffe sich wieder nehmen lässt. Es liefern diese histologischen Bilder somit weiterhin einen Beweis für die Annahme Langleys, dass das im Hunger im Harn auftretende peptische Ferment auf dem Blutwege aus den Drüsen stammt und nicht aus dem Darmlumen resorbiertes Pepsin ist. Eine Reihe experimenteller Arbeiten haben in gleichem Sinne entschieden. Ich verweise dazu auf die jüngste derselben von Grober („Über das Schicksal der eiweisslösenden Verdauungsfermente im Darmkanal“. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin 1905).

(Fortsetzung folgt.)

IV.

Die allgemeinen Lebensbedingungen der Mikroorganismen.

Von

Dr. Paul Th. Müller, Graz.

L i t e r a t u r.

1. Certes, Compt. rend. 1899.
2. Sabrazès u. Bazin, Kochs Jahresbericht. 1893.
3. d'Arsonval u. Charrin, Kochs Jahresbericht. 1893.
4. Schaffer u. Freudenreich, Berlin. klin. Wochenschr. 1892.
5. Roger, Compt. rend. 1895.
6. Meltzer, Zeitschr. f. Biol. 80.
7. Hansen, Medd. fra Carlsberg I. Zitiert nach Flügge, Die Mikroorgan.
8. Horvath, Pflügers Archiv. 1878.

I. Mechanische Einwirkungen.

Mechanischen Einflüssen gegenüber zeigen die Bakterien meist eine ausserordentlich grosse Widerstandsfähigkeit. Es sind besonders zwei Formen mechanischer Einwirkungen in dieser Beziehung näher studiert worden: nämlich die Einwirkung hohen Aussendruckes, und der Einfluss mechanischer Erschütterungen. Es kann durch die Arbeiten von Certes (1), Sabrazès und Bazin (2), d'Arsonval und Charrin (3), Schaffer und Freudenreich (4) u. a. als festgestellt gelten, dass selbst Drucke von 300 bis 500 Atmosphären weder Fäulnis- noch Gärungserscheinungen zu beeinträchtigen imstande sind, und dass auch die sonstigen Lebens Eigenschaften der Mikroorganismen, insbesondere deren Virulenz, Farbstoffproduktion usw. entweder gar nicht oder doch nur in ganz geringem Masse geschädigt werden, selbst wenn der hohe Druck stunden- und tagelang anhält. Auch rascher Wechsel der Druckhöhe wird von den meisten Bakterienarten gut vertragen. Liess Roger (5) durch zehn Minuten lang einen Druck von 3000 Atmo-

sphären auf Bakterienkulturen einwirken, und erniedrigte denselben dann rasch auf eine Atmosphäre, so blieben *Bact. Coli* und *Staphylococcus aureus* vollkommen intakt, von *Streptococcus pyogenes* starb dagegen ein Teil der Individuen ab, während die überlebenden Keime eine starke Abnahme der Virulenz zeigten. Auch sporenfreier Milzbrand erlitt durch diese Behandlung eine gewisse Abschwächung seines pathogenen Vermögens, indem derselbe Meerschweinchen nicht, wie bei vollem Besitz seiner Virulenz, schon nach 1—3 Tagen, sondern erst nach 18—19 Tagen zu töten vermochte. Immerhin ist aber dieser Effekt im Verhältnis zu den aufgewendeten Druckkräften ein ganz minimaler.

Auch Hefezellen und Algen vertragen übrigens andauernden Druck von 1000 Atmosphären ohne Störung, und es sei hier nur noch darauf hingewiesen, dass in der Tiefe des Meeres, wo ja ein Druck von 5—600 Atmosphären herrscht, eine grosse Zahl von Mikroorganismen verschiedenster Art zu gedeihen vermag.

Dass die im Meere, besonders aber auch die im fliessenden Wasser lebenden Keime an ein geringes Mass mechanischer Erschütterungen gewöhnt und angepasst sind, kann wohl nicht wundernehmen; ja es hat sich sogar herausgestellt, dass dieselben direkt fördernd auf die Entwicklung solcher Keime einwirken können (Meltzer [6], Hansen [7]). Stärkere Erschütterungen, wie sie etwa in einer Schüttelmaschine zustande kommen, wirken dagegen entwicklungshemmend, ja können empfindliche Arten sogar vernichten (Horvath [8]). Die kürzeste hierzu erforderliche Zeitdauer betrug bei *Bac. megatherium*, das nach Meltzers Versuchen in dieser Beziehung besonders geringe Widerstandsfähigkeit aufwies, zehn Stunden. Beim Schütteln mit Glasperlen ist jedoch der Effekt weit rascher zu erzielen. Untersucht man durch Schütteln abgetötete Kulturen mikroskopisch, so findet man, dass die Mikroorganismen zu einem nicht mehr unterscheidbaren feinen Staub zermahlen sind. Ähnlich wie derartige kräftige Erschütterungen kann übrigens auch ein anhaltendes geringes Zittern, wie es etwa durch die Stösse arbeitender Maschinen hervorgerufen wird, auf die Bakterien einwirken.

II. Temperaturverhältnisse.

L i t e r a t u r.

1. Forster, Zentralbl. f. Bakt. 1887, 2. 1892, 12.
2. Fischer, Zentralbl. f. Bakt. 4. 1888.
3. Karlinski, Zentralbl. f. Bakt. 1896. 19.
4. Teich, Hyg. Rundschau. 1896.
5. Macfadyen u. Blaxall, Journ. of pathol. and bact. 3. 1894. Zitiert nach Kedzior.
6. Globig, Zeitschr. f. Hygiene. 3. 1888.
7. Rabinovitsch, Zeitschr. f. Hygiene. 20. 1895.
8. Dieudonné, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt. 9.

9. Kruse u. Pansini, Zeitschr. f. Hygiene. 11.
10. Onorato, Zentralbl. f. Bakt. 31. 1902.
11. Kasansky, Zentralbl. f. Bakt. 1895. 17.
12. Rapschewski, Zentralbl. f. Bakt. 17. 1895.
13. Abel, Zentralbl. f. Bakt. 14.
14. Petruschky, Zentralbl. f. Bakt. 17. 1895.
15. Galtier, Journ. de médec. vétér. 1887.
16. Prudden, Zentralbl. f. Bakt. 1887. Ref. nach The Medic. Record.
17. Pictet u. Young, Compt. rend. 98. 1884.
18. Macfadyen, Proceed. of the R. Soc. London. 66, 1900 u. Lancet, Vol. 158.
19. Belli, Zentralbl. f. Bakt. 1902. 31.
20. Sternberg, A Manual of Bact. New York 1892. Zitiert nach Flügge, Die Mikroorganismen.
21. Klein, Kongress für innere Medizin. 1890.
22. Bonhoff, Hygienische Rundschau. 2.
23. Forster, Hygienische Rundschau. 2.
24. Yersin, Annales de l'institut. Pasteur. 1888. 2.
25. Neisser, Zeitschr. f. Hygiene. 20.
26. Barthel u. Stenström, Zentralbl. f. Bakt. 30. 1901. 1. Abt.
27. Koch u. Wolffhügel, Mitt. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt. 1881.
28. Koch, Gaffky u. Löffler, Mitt. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt. 1881.
29. Globig, Zeitschr. f. Hygiene. 3.
30. Salomonson u. Levison, Zeitschr. f. Hygiene. 4.
31. Bude, Archiv f. Hygiene. 9.
32. Christen, Zentralbl. f. Bakt. 13.
33. Ballner, Sitzungsber. d. Kaiserl. Akad. d. Wissensch. in Wien. 1902.
34. Rubner, Hygienische Rundschau. 1899. 9.
35. v. Esmarch, Zeitschr. f. Hygiene. 4.
36. Cramer, Archiv f. Hygiene. 13. 1891.
37. Linroth, Zeitschr. f. Biologie. 1881. 17.
38. Rubner, Hygienische Rundschau. 8. 1898.
39. Schut, Zeitschr. f. Hygiene. 44. 1903.
40. Lewith, Archiv f. experimentelle Pathologie. 26.
41. Haas, Prager medicin. Wochenschr. 1876. Zitiert nach Kolle-Wassermanns Handbuch.

Wie für alle Lebewesen, so sind auch für die Mikroorganismen, speziell für die Bakterien, die Temperaturverhältnisse von ausserordentlicher Bedeutung. Man pflegt jene Temperatur, bei welcher eine Bakterienart die rascheste Vermehrung, also die energischste Anbildung lebender Substanz erfährt, als deren Wachstumsoptimum zu bezeichnen, welchem einerseits das Minimum gegenübersteht, bei dem die Vermehrungsvorgänge eben beginnen, andererseits das Maximum, bei welchem dieselben eben unmöglich werden.

Die Lage des Wachstumsoptimums auf unserer Temperaturskala ist für die verschiedenen Bakterienarten eine ausserordentlich verschiedene.

Solche Arten, welche im Meerwasser leben, und an dasselbe angepasst erscheinen, wie die von Forster (1) und Fischer (2) beschriebenen phosphoreszierenden Bakterien, wachsen und gedeihen schon bei Temperaturen, welche nur sehr wenig über Null liegen, ja selbst noch bei der Temperatur des schmelzenden Eises. Höhere Wärmegrade beeinflussen dieselben bald ungünstig, und bei 34—35° C gehen dieselben bereits binnen wenigen Stunden zugrunde.

Die mannigfaltigen Wasserbakterien, welche unsere Quellen und Bäche bevölkern, sind, entsprechend der höheren Temperatur des sie umgebenden Mediums, an höhere Wärmegrade angepasst, und besitzen ihr Wachstums-optimum bei etwa 22°. Bei etwa 30° tritt auch hier in vielen Fällen bereits Entwicklungshemmung ein, ist also das Wachstumsmaximum bereits überschritten.

An diese Gruppe von Mikroorganismen schliessen sich dann jene an, welche am besten bei Bruttemperatur (37°) gedeihen. Viele von diesen kommen hierbei auch noch bei Zimmertemperatur fort, andere hingegen, wie der Tuberkelbazillus, der Gonococcus, Meningococcus, Pneumococcus, sind auf Temperaturen über 25—30° angewiesen. Alle pathogenen Mikroorganismen, soweit dieselben nicht etwa nur durch extra corpus gebildete Giftstoffe wirken, sondern tatsächlich innerhalb der tierischen Gewebe leben, gehören dieser Gruppe an.

Endlich gibt es auch noch eine grosse Zahl von Arten, welche bei erheblich höheren Temperaturen gedeihen, und welche daher als thermophile Arten beschrieben werden. In dem Wasser von heissen Quellen (Karlinski [3], Teich [4]), aber auch in gewöhnlichem Flusswasser (Miquel, Macfadyen und Blaxall [5]), im Boden (Globig [6]) und in den verschiedensten tierischen Abgängen, im Darminhalt, in den Faeces, im Dünger, im Kloakenwasser (Rabinovitsch [7]) finden sich solche thermophile Mikroorganismen, die selbst bei 75° C sich noch zu vermehren vermögen, und nicht selten unterhalb 40—50° überhaupt kein Wachstum zeigen.

Da die obersten Bodenschichten bei intensiver Bestrahlung durch die Sonne zeitweise sehr hohe Temperaturen (bis über 60°) annehmen können, so ist das eben geschilderte Verhalten der Bodenbakterien als Resultat eines Anpassungsvorganges sehr begreiflich, und es kann auch nicht Wunder nehmen, dass der Boden in den Tropen viel reicher an solchen thermophilen oder wenigstens thermotoleranten Bakterienarten ist, als in den gemässigten Gegenden.

Wie übrigens Rabinovitsch gezeigt hat, können manche dieser Thermophilen unter ganz bestimmten Bedingungen — nämlich bei Abwesenheit von Sauerstoff — auch zwischen 34 und 44° fortkommen, was ihre Anwesenheit in den Dejekten verständlicher macht.

Diese supponierten Anpassungsvorgänge, durch welche die Mikroorganismen befähigt werden, auch bei ganz exzeptionellen und extremen Temperaturen zu gedeihen, können nun auch im Laboratoriumsexperimente nachgeahmt und hervorgerufen werden. So hat Dieudonné [8] die Milzbrandbazillen durch fortgesetzte Variation der Züchtungstemperatur dahin gebracht, dass dieselben einerseits bei 10° andererseits bei 42,5° noch üppiges Wachstum zeigten, während dieselben ihr Wachstumsoptimum für gewöhnlich bei 37° C besitzen. Das Deneke'sche Käsespirillum hat in mehreren Labora-

torien durch fortgesetzte Züchtung auf Gelatine, bei einer Temperatur von etwa 22° vollkommen die Fähigkeit verloren, bei höherer Temperaturen zu wachsen und Kruse und Pansini (9) haben eine Akklimatisation der kurz nach der Isolierung ausserordentlich anspruchsvollen Pneumokokken an niedere Temperaturen beobachtet.

Neben dem Wachstumsminimum, dem Optimum und dem Maximum kommen nun noch zwei weitere Temperaturpunkte für das Leben der Mikroorganismen in Betracht: nämlich jene niederste und jene höchste Temperatur, bei welcher sich die Keime eben noch lebend erhalten, bzw. bei welcher eben das Absterben dieser einzelligen Organismen beginnt. Allerdings lassen sich diese beiden Punkte nicht so scharf fixieren, wie die früher besprochenen, und zwar deshalb, weil das Absterben der Mikroorganismen stets eine gewisse, wenn auch unter bestimmten Bedingungen nur minimale Zeit beansprucht, und weil alle möglichen Übergänge bestehen zwischen jenen Temperaturen, welche sofort todbringend sind, und jenen, welche etwa erst nach Stunden oder Tagen zur Vernichtung von Mikroorganismen führen. Man pflegt daher die Wirkung dieser extremen Temperaturen zweckmässig durch die Angabe zu charakterisieren, binnen welcher Zeit sie den Tod der betreffenden Mikroben herbeiführen. Der keimtötende Effekt dieser Wärmegrade erscheint dann als Funktion einerseits der Temperatur, andererseits der Wirkungsdauer.

Was nun zunächst die niederen Temperaturen betrifft, so sind die Bakterien zumeist mit grosser Widerstandsfähigkeit gegen dieselben begabt. Nur so empfindliche Arten, wie etwa der Influenzabazillus, können nach Versuchen von Onorato (10) schon nach 2stündigem Verweilen bei -15° oder nach 1stündiger Abkühlung auf -20°C ihre Entwicklungsfähigkeit einbüssen. Die meisten Spezies sind dagegen imstande, selbst tagelang einwirkende Temperaturen von -30° ohne allen Schaden zu überstehen, wie dies z. B. Kasansky (11) für eine Reihe von Vibrionen, darunter für den Erreger der Cholera, für *Vibrio Metschnikoff* und Finkler-Prior nachgewiesen hat. Ja eine Reihe von Forschern konnte sogar beobachten, dass Cholera-vibrionen, Diphtheriebazillen, Ruhrbazillen u. a. selbst nach wochenlangem Aufenthalt bei Wintertemperaturen noch lebensfähig bleiben können, und selbst mehrfaches Gefrieren und Wiederauftauen ohne Beeinträchtigung ihrer biologischen Eigenschaften, unter anderem auch ihrer Virulenz ertragen (Rapschewski [12], Abel [13], Petruschky [12] u. a.).

Von besonderer praktischen Bedeutung ist auch die hierhergehörende Beobachtung von Galtier (15), welcher fand, dass Tuberkelbazillen, welche durch 17 Tage hindurch nachts auf -7° , tags auf $+10^{\circ}$ gehalten wurden, keinerlei Abschwächung ihrer Lebensfähigkeit erlitten. Etwas anders fallen die Ergebnisse solcher Versuche aus, wenn die Einwirkung der niederen Temperaturen durch Monate hindurch anhält, wie dies bei den Experimenten

von Prudden (16) der Fall war. Wurden die betreffenden Bakterien in sterilem Wasser verteilt, Kältegraden bis -24° ausgesetzt, so fand sich die in der folgenden kleinen Tabelle angegebene Abnahme der Keimzahlen:

<i>Microc. prodig.</i>	Anfangs: 6300	<i>Staphyloc. aur.</i>	Anfangs: ∞
	nach 4 Tagen: 3000		nach 66 Tagen: 50 000
	„ 37 „ 22		
	„ 51 „ 0		
<i>Proteus vulgar.</i>	Anfangs: 8300	<i>Bact. Typh.</i>	Anfangs: ∞
	nach 18 Tagen: 88		nach 11 Tagen: 1 000 000
	„ 51 „ 0		„ 77 „ 72 000
			„ 103 „ 7 000

Es geht also regelmässig eine je nach der Bakterienspezies mehr minder beträchtliche Zahl von Individuen durch anhaltenden Frost zugrunde. Bei weitem schädlicher war nach den Versuchen Pruddens abwechselndes Gefrieren und Wiederauftauenlassen der Bazillen.

So sank beispielsweise bei 24stündiger Kälteeinwirkung und 3maligem Wiederauftauen die Keimzahl in typhusbazillenhaltigem Wasser von 40000 auf 90.

Auch die auf künstlichem Wege erzeugten niedersten Temperaturen vermögen übrigens bei kurzdauernder Einwirkung durchaus nicht immer alle ihnen ausgesetzten Keime zu vernichten. So fanden Pictet und Young (17), dass Rauschbrandbazillen, Anthraxsporen, *Bac. subtilis* nach 108stündiger Einwirkung einer Temperatur von -70° , und nach 20stündiger Einwirkung von -130° noch lebendig waren, wobei die Milzbrandbazillen sogar noch ihre Virulenz intakt erhalten hatten; Hefezellen hatten zwar ihre Lebensfähigkeit bewahrt, vermochten aber nicht mehr Zucker zu vergären. Sporenfreies Blut eines Anthraxkaninchens gab nach der Einwirkung der erwähnten Kältegrade bei der Verimpfung ein negatives Resultat, Beweis dafür, dass die Milzbrandstäbchen in demselben zugrunde gegangen waren, während, wie gesagt, die Milzbrandsporen die Abkühlung überlebt hatten.

Macfadyen (18) setzte frische Kulturen von *Bac. typhi*, *coli*, *diphtheriae*, *Vibrio cholerae*, *Bac. anthracis* und einiger anderer Mikroorganismen durch 20 Stunden der Temperatur der flüssigen Luft aus (-190°), ohne mehr als kleine morphologische und biologische Alterationen zu erzielen; die Fähigkeit Milch zur Gerinnung zu bringen, Zucker zu vergären, Indol und Pigmente zu bilden, blieb dagegen vollkommen intakt. Nur zwei Kulturen zeigten nach der Abkühlung eine gewisse Verzögerung ihres Wachstums.

Ganz analoge Resultate hatte auch Belli (19) zu verzeichnen, der sporenfreie Milzbrandbazillen, Hühnercholera- und Rinderpestbazillen der Einwirkung flüssiger Luft aussetzte und weder Veränderungen ihrer Lebensfähigkeit, noch ihrer pathogenen und biologischen Eigenschaften dadurch

hervorrufen konnte. Nur die am wenigsten widerstandsfähigen Individuen starben infolge der Kältewirkung ab.

Fassen wir das Ergebnis aller dieser Experimente kurz zusammen, so hat es den Anschein, als ob die Einwirkung hoher Kältegrade an und für sich nur eine sehr unbedeutende Schädigung für die Mikroorganismen bedeute. Nur die allerempfindlichsten Arten und Individuen einer Art scheinen von der Frostwirkung intensiver betroffen zu werden, und auch hier ist es wohl nicht ganz auszuschliessen, dass das eigentlich schädigende Moment nicht in der niedrigen Temperatur an sich, sondern in den beim wiederholten Gefrieren und Wiederauftauen eintretenden Zerstörungen des Protoplasmas zu suchen wäre.

Während man sich also, wie aus dem bisher Gesagten hervorgeht, auf der Temperaturskala von dem Punkte des Wachstumsminimums an eine sehr beträchtliche Strecke nach abwärts bewegen kann, ohne das Leben der Mikroorganismen zu gefährden, liegen die Verhältnisse bei einer Überschreitung des Wachstumsmaximums nach aufwärts zu total anders. Betrachten wir, wie bisher, wieder nur die sporenfreien, vegetativen Formen der Bakterien, so genügt meist schon eine, relativ kurze Zeit andauernde, Erhitzung auf 50–60°, um dieselben mit Sicherheit abzutöten, vorausgesetzt, dass die Mikroben in einem flüssigen Medium suspendiert sind. Unterschiede je nach der Bakterienart und je nach der Herkunft und dem Alter der betreffenden Kultur sind natürlich auch hier durchaus nichts Seltenes und erklären wohl zur Genüge die oft recht widersprechenden Angaben der verschiedenen Autoren über die Widerstandsfähigkeit der einzelnen Spezies. Nähere Angaben über die mit den verschiedenen Bakterienarten erhaltenen Versuchsergebnisse finden sich in den Arbeiten von Sternberg, Klein, Bonhoff, Forster, Yersin, Neisser, Barthel und Stenström (20–26) u. a. — Auf der grossen Empfindlichkeit der vegetativen Formen der Mikroorganismen gegenüber diesen nicht allzuhohen Temperaturen beruht das in der Praxis in grossem Umfange zur Konservierung von Nahrungsmitteln, speziell von Milch, verwendete Verfahren der Pasteurisierung, d. i. der Erhitzung auf ca. 70° während etwa einer halben Stunde. Zwar enthalten die zu pasteurisierenden Nahrungsmittel meist neben den vegetativen Lebensformen auch noch beträchtliche Mengen der weit resistenteren Sporen; es ist jedoch schon mit der Abtötung der ersteren ausserordentlich viel geleistet, indem ja die meisten pathogenen Keime, die in die Nahrungsmittel gelangen können, wie Typhusbazillen, Diphtheriebazillen, Tuberkelbazillen, keine Sporen bilden, und daher sicher durch das Pasteurisieren zerstört werden, und indem ferner durch die bedeutende Keimverminderung die Zersetzungs Vorgänge in den betreffenden Medien ausserordentlich verlangsamt und auf ein Minimum reduziert werden.

Durch einen besonderen Kunstgriff lassen sich übrigens auch sporenhaltige Mikroorganismen schon bei diesen niederen Temperaturen abtöten. Bringt man dieselben nämlich nach der Einwirkung der Hitze, welche die vegetativen Formen zerstörte, die Sporen dagegen intakt liess, unter derartige günstige Ernährungsbedingungen, dass die resistenten Dauerformen auskeimen und in vegetative übergehen, so kann man nun neuerdings durch Erwärmung einen grossen Teil der Mikroorganismen abtöten, und wiederholt man diese Prozeduren — Erhitzung und darauffolgende Bebrütung bei 37° — mehrmals hintereinander, so kann es gelingen, völlig sterile Flüssigkeiten zu erhalten. Dieses Verfahren der fraktionierten Sterilisation, das von Tyndall anempfohlen wurde, hat sich in der bakteriologischen Technik zur Herstellung keimfreien Blutserums etc. bestens bewährt.

Im trockenen Zustand sind auch die sporenfreien Mikroorganismen soweit sie nicht schon durch den Vorgang des Eintrocknens selbst gelitten haben, viel resistenter gegen die Erhitzung und es bedarf nach den Versuchen von Koch und Wolffhügel (27) einer anderthalbstündigen Erhitzung auf 80° , um vegetative Formen mit Sicherheit zu vernichten.

Weit schärfer jedoch als bei diesen spricht sich der Unterschied in der Wirkung trockener und feuchter Hitze bei den Sporen aus. Schon Koch und Wolffhügel haben in ihrer grundlegenden Arbeit die für die ganze Desinfektionspraxis ausserordentlich wichtige Tatsache festgestellt, dass Milzbrandsporen, die man für die Überprüfung der meisten Desinfektionsverfahren als Testobjekte zu benützen pflegt, in trockener Luft von 140° erst nach drei Stunden mit Sicherheit abgetötet werden. Schimmelpilzsporen sind allerdings weniger widerstandsfähig und erfordern zur Abtötung nur ungefähr eine $1\frac{1}{2}$ Stunden dauernde Erhitzung von 110 — 115° C. Dagegen konnten Koch, Gaffky und Löffler (28) Milzbrandsporen durch nicht gespannten, sogen. „strömenden“ Wasserdampf von 100° C bereits innerhalb weniger Minuten vernichten. Für manche besonders widerstandsfähige Sporenarten, wie sich solche in Erde, Heu, Milch und anderen Medien vorfinden, reicht aber auch die Wirkung des strömenden Dampfes noch nicht aus. Es gibt Formen, die demselben ohne Schaden durch 16 Stunden hindurch ausgesetzt werden können, und dieser Sporen kann man nur durch die Wirkung gespannten Dampfes Herr werden, d. h. eines Wasserdampfes, der unter höherem als Atmosphärendruck steht, und infolgedessen auch eine höhere Temperatur besitzt, als 100° C.

So hat Globig (29) gefunden, dass die Sporen des roten Kartoffelbazillus, welche im strömenden Dampf von 100° nach $5\frac{1}{2}$ —6 Stunden abgetötet waren, im Dampf von 109 — 113° nach $\frac{3}{4}$ Stunden, von 122 — 123° nach 10 Minuten, von 126° nach 3 Minuten zugrunde gingen, und ähnliche Erfahrungen haben Salomonson und Levison (30), Bude (31), Christen (32) und andere Forscher gemacht

Eine recht instructive Tabelle von Ballner (33) über die Desinfektionskraft gesättigter Wasserdämpfe verschiedener Temperatur mag hier noch Platz finden.

Siedepunkt °C	Spannkraft mm Hg	Abtötung in Minuten
90,4	533,8	14,7
91,2	549,8	14
92,7	583	8,7
93,3	597	9
94,2	615	5
95,2	640	4 $\frac{1}{2}$
96,6	668	3,3
97,4	694	3,16
98,4	719	2,8
99,4	752	2,5
100,7	779	1,7
101,2	793	1,14
102,3	827	0,9
103,3	855	0,75
104,5	890	0,66
105,3	909	0,5

Aus derselben geht hervor, wie ausserordentlich rasch die Desinfektionskraft gesättigten Wasserdampfes mit seiner Temperatur bzw. seiner Dampfspannung ansteigt, so dass eine Temperaturerhöhung von 90 auf 105° eine Zunahme der Wirkung um ca. das 30fache entsprechen würde.

Während nun alle Forscher bezüglich der geringen Wirksamkeit trockener Hitze und der Überlegenheit des gespannten, gesättigten Dampfes vollkommen einig sind, waren bis vor kurzem die Ansichten über die Wirkungen des überhitzten Dampfes nicht vollkommen geklärt, obwohl bereits v. Es-march (35) die geringe keimtötende Kraft des überhitzten Dampfes betont und nachgewiesen hatte. Erst Rubner (34) hat durch eine Reihe von Experimenten neues wertvolles Material zur Beurteilung dieser Frage beigebracht.

Überhitzter Dampf, d. h. Dampf, der einen geringeren Sättigungsgrad besitzt, als seiner Temperatur entspricht, entsteht dadurch, dass man denselben über den Siedepunkt hinaus erhitzt. Rubner konnte nun zeigen, dass ein bei 100° gebildeter Dampf, den man nachträglich auf 110, 120 und 127° erhitzt hat, langsamer abtötet, als Dampf bei 100°. Bei 110° leisten die Sporen etwa doppelt so lange Widerstand, bei 120° dreimal so lange Widerstand, als bei 100°; bei 127° brauchte man sogar 10 mal so lange, bis vollkommene Abtötung eingetreten war.

Ganz analog waren die Verhältnisse, wenn Dampf, der bei niedriger Temperatur gesättigt war, auf 100° erhitzt wurde. Dampf von 95° tötete 5 mal, Dampf von 90° 22 mal so langsam ab, als bei 100° gesättigter Dampf. Aus alledem geht also hervor, dass unzweifelhaft die relative Sättigung mit Dampf ein Moment von hervorragender Wichtigkeit für die Abtötung der Mikroorganismen darstellt.

Somit kommen also für die Desinfektionswirkung des Dampfes zwei Faktoren in Betracht: 1. die Temperatur und 2. der Sättigungsgrad des Dampfes.

Diese beiden Faktoren werden einander nun bei der Erzeugung des reinen (nicht mit Luft vermischten) überhitzten Dampfes entgegenwirken müssen. Während die Temperaturerhöhung, wie wir aus den früher zitierten Experimenten entnehmen können, dahin tendiert, die desinfizierende Wirkung beträchtlich zu erhöhen, wird die letztere durch die gleichzeitig eintretende Abnahme der relativen Feuchtigkeit des Dampfes, oder des Sättigungsgrades herabgesetzt, und das Resultat der Rubnerschen Versuche, die Abnahme der keimtötenden Kraft, erscheint infolgedessen nicht schwer verständlich. — Dampf-Luftgemische sind, wie ebenfalls bereits seit langem bekannt ist und schon in der bereits zitierten Arbeit von Koch, Gaffky und Löffler hervorgehoben wurde, weniger wirksam, als reiner gesättigter Dampf, wenn auch Rubner gefunden hat, dass der schädigende Einfluss geringer Luftbeimengungen früher bei weitem übertrieben wurde und für die praktischen Desinfektionszwecke kaum in Betracht kommt. Grössere Luftmengen, etwa in Beimengungen von 20%, sind aber doch bereits von merklichem Einflusse auf die Desinfektionsdauer, und erhöhten dieselbe in den Versuchen Rubners von 3 auf 10 Minuten; bei 37% Luft war sogar nach 30 Minuten langer Einwirkung noch keine Abtötung eingetreten.

Es fragt sich nun, wie denn alle diese Tatsachen, welche wir bisher bezüglich der Desinfektionskraft des Dampfes kennen gelernt haben, zu erklären sind und miteinander zusammenhängen.

Dass die Wirkung des Dampfes mit steigender Temperatur zunimmt, ist zunächst leicht zu verstehen und wohl auch nicht weiter erklärungsbedürftig.

Wie hat man sich jedoch die Wirkung der relativen Feuchtigkeit vorzustellen? A priori könnte man ja doch vermuten, dass dieselbe Menge Wasserdampf an und für sich die gleiche Wirkung hervorbringen müsste, ob sie nun den Versuchsraum sättigt oder nicht, und dass daher der überhitzte Dampf entsprechend seiner höheren Temperatur auch wirksamer sein müsste, als der gesättigte Dampf von 100°. Worauf ist also die geringere Wirkung des ungesättigten Dampfes zurückzuführen?

Auf diese Frage gibt nun Rubner eine sehr plausible Antwort.

Zweifellos sind die Mikroorganismen, besonders aber deren Sporen, sehr hygroskopische Körper. Vor längerer Zeit hat bereits Cramer (36) nachgewiesen, dass z. B. Schimmelpilzsporen etwa doppelt soviel Wasser aus feuchter Luft anziehen, als Hundehaar, und es ist daher nur selbstverständlich, dass eine solche Aufnahme hygroskopischen Wassers von seiten der vegetativen und der Dauerformen der Mikroorganismen auch unter den Bedingungen in reichem Masse stattfinden muss, welche bei Anstellung der Dampfdesinfektionsversuche gesetzt werden.

Nun wissen wir aber nach den Untersuchungen von Linroth (37), dass die Menge hygroskopischen Wassers, welche derartige Stoffe aufnehmen können, von der relativen Feuchtigkeit der Luft abhängig ist und zu derselben in direktem Verhältnis steht, dass dagegen die Temperatur ohne direkten Einfluss auf die Hygroskopizität ist. Das heisst mit anderen Worten, das hygroskopisch gebundene Wasser ist zwar *ceteris paribus* abhängig von dem Sättigungsgrade der Luft, welcher dasselbe entzogen wird, nicht aber von dem absoluten Wassergehalt derselben.

Diese Tatsache geht ausserordentlich klar aus der nachfolgenden, von Linroth zusammengestellten Tabelle hervor.

Temperatur in ° C	Relative Feuchtigkeit in %	Hygroskopisches Wasser auf 1000 Gewichtsteile			
		Flanell	Seide	Leinwand	Shirting
+ 15,1	27	36	30	21	20
+ 15,7	30	48	40	28	25
+ 12,2	36	54	41	30	29
+ 19	43	71	53	37	37
+ 15,2	47	65	52	42	36
+ 20,7	54	—	—	45	—
+ 12,2	54	90	63	48	49
+ 18,5	55	92	—	49	—
+ 15,4	58	92	80	53	55
+ 12,4	64	104	90	59	57
— 5,2	64	115	86	61	60
+ 22,2	64	117	103	64	64
— 2	73	158	139	90	89
+ 7,8	83	169	144	96	99
+ 13,8	85	165	136	98	98
+ 8,5	93	207	—	136	—
+ 5,7	94	213	181	132	137
+ 9,2	95	218	168	134	135
+ 15,5	97	217	177	134	154
+ 7,8	98	225	198	142	155
+ 18,9	98	235	163	133	128
— 0,9	100	273	271	206	239

Wenn auch diese Daten sich zunächst nur auf die genannten 4 Stoffe und auf ein Temperaturintervall zwischen $-5,2$ und $+22,2^{\circ}$ beziehen, so liegt doch kein Grund vor, welcher gegen die Verallgemeinerung des in denselben sich aussprechenden Gesetzes ins Feld geführt werden könnte, zumal Rubner (38) direkt nachgewiesen hat, dass die hygroskopischen Eigenschaften auch im Dampfstrom und bei Temperaturen weit über 100° zur Geltung kommen.

Es werden somit in gesättigtem Dampfe von den Sporen weit grössere Mengen hygroskopischen Wassers gebunden werden, als im ungesättigten, und es liegt gewiss nahe, mit Rubner gerade in diesem gebundenen und absorbierten Wasser die Ursache der Keimabtötung durch den Wasserdampf zu sehen. Die geringere Wirkung des überhitzten und daher ungesättigten Dampfes erklärt sich von diesem Gesichtspunkte aus höchst einfach dadurch, dass eben in diesem Falle die absorbierte, hygroskopisch gebundene Wassermenge eine weit kleinere ist, als bei Verwendung gesättigten Dampfes.

Auch die sonst schwer verständliche Wirkung der Beimengung von Luft zu dem Dampfe erscheint in diesem Zusammenhange nicht mehr so rätselhaft, da man nachweisen kann, dass die Anwesenheit von Luft die Aufnahme des Wassers auf hygroskopischem Wege wesentlich verzögert, und daher auch die Desinfektionswirkung beeinträchtigen muss. — Rubner nimmt an, dass zur Abtötung der Sporen durchaus noch nicht eine Sättigung derselben mit hygroskopischem Wasser erforderlich ist, sondern dass hierzu die Bindung von allerdings unbekannten, aber jedenfalls nur sehr kleinen Mengen hygroskopischen Wassers genügt.

Woher kommt es nun aber, dass die Wirkung gesättigten Dampfes stets und unter allen Umständen eine grössere ist, als wenn man die Mikroorganismen in einer wässerigen Flüssigkeit bei der gleichen Temperatur kocht? Zur Erklärung dieser merkwürdigen Tatsache kann man mehrere Momente heranziehen. Zunächst hat Rubner in seinen bereits mehrfach zitierten beiden Arbeiten nachgewiesen, dass die hygroskopische Anziehung an und für sich eine sehr beträchtliche Wärmequelle darstellt. Wurde zum Beispiel trockene Wolle in besondere Siebkugeln eingefüllt und Wasserdampf von 100° ausgesetzt, so war zu beobachten, dass die Temperatur der Wolle innerhalb weniger Minuten auf 114 – 115° stieg, während der Dampf sich konstant auf $99,6$ – $99,8^{\circ}$ erhielt. Noch deutlicher war dieser Effekt, wenn die Wolle vorher auf 88° vorgewärmt wurde, indem dann ihre Temperatur bereits nach 10 Minuten lang anhaltender Einwirkung des Dampfes auf 134° gestiegen war; ja es wurden in einem Versuche sogar Temperaturen von über 147° beobachtet. Ähnliche Verhältnisse können nun auch bei der Dampfdesinfektion der trockenen und hygroskopischen Sporen mitspielen, und zu einer Erhitzung derselben über die Temperatur des Dampfes hinaus führen. Die günstige Wirkung der höheren Temperatur kann aber allerdings in diesem Falle wieder dadurch paralytisch werden, dass sich in der Umgebung der Sporen überhitzter Dampf bildet, dessen geringe desinfektorische Kraft wir ja bereits kennen.

Von grösserem Einflusse in der besprochenen Richtung dürften daher zwei weitere Momente sein, auf die vor kurzem Schut (39) aufmerksam ge-

macht hat. Wenn man nämlich bedenkt, dass bei den Experimenten mit Dampf die Keime im getrockneten Zustand in Verwendung kommen, so wird man sich vorstellen können, „dass durch Aufnahme hygroskopischen Wassers bei dem Aufenthalte im Dampf innerhalb und ausserhalb der Zellen eine konzentrierte Salzlösung entsteht“, welche an und für sich bei dieser hohen Temperatur schädlich auf die Keime wirken muss. Dazu kommt aber noch ein weiterer Faktor: lässt man nämlich Dampf von 100° in eine Salzlösung einströmen, so erwärmt sich dieselbe nicht etwa nur bis zu der Temperatur des Dampfes, sondern fast bis zu ihrem eigenen Siedepunkt, der natürlich höher als 100° liegt. Wendet man die Beobachtung auf unseren Fall an, so werden auch hier die in der konzentrierten Salzlösung eingebetteten Keime bei der Einwirkung des Dampfes eine höhere Temperatur annehmen müssen, als in kochendem Wasser von demselben Wärmegrad, und die intensive abtötende Wirkung des Dampfes dürfte sich hieraus ohne weiteres ergeben.

Es mag übrigens an dieser Stelle die Bemerkung eingeschaltet werden, dass auch bei der Erwärmung der Mikroorganismen in flüssigen Medien die Wirkung nicht allein von deren Temperatur abhängig ist, sondern noch von einem anderen Umstand mitbestimmt wird: davon nämlich, ob die Druckverhältnisse derartig sind, dass die betreffende Flüssigkeit ins Kochen gerät oder nicht. Schut hat, um die Wirkung des Kochens, d. h. der Gasentwicklung innerhalb der erwärmten Flüssigkeit auf die abtötende Kraft derselben zu studieren, parallele Versuchsreihen angestellt, bei welchen beidemale die gleiche Temperatur eingehalten wurde, das eine Mal jedoch die Erwärmung unter dem gewöhnlichen Drucke, das andere Mal unter erniedrigtem Drucke vorgenommen wurde. Eine solche Versuchsreihe, welche sich auf einen gewöhnlichen Saprophyten, den *Bac. fluorescens liquefaciens* bezieht, sei in der folgenden Tabelle wiedergegeben.

Temperatur ° C	Zeitdauer des Absterbens	
	Kochen	Erwärmen
50	2 Minuten	5 Minuten
48	2 „	10 „
46	1–4 „	10–15 „
45	1–4 „	15–20 „
43	1–4 „	20–25 „
41	2–5 „	25–30 „
40	5–10 „	30–35 „
38	15–20 „	35–45 „
35	20–30 „	Keine Verminderung
33	< 1 „	„

Man kann aus dieser Zusammenstellung entnehmen, um wieviel wirksamer ein und derselbe Wärmegrad ist, wenn er unter vermindertem Drucke einwirkt und die betreffende Flüssigkeit zum Kochen bringt, als wenn die Bildung der Gasblasen infolge des höheren Aussendruckes ausbleibt. Man wird Schut wohl Recht geben müssen, wenn er diese merkwürdige Beobachtung dadurch erklärt, dass beim Kochen der Flüssigkeiten auch innerhalb der Bakterienleiber kleinste Dampfblasen entstehen, welche die Struktur des Protoplasmas vernichten, und auf diese Weise den Tod der Mikroorganismen herbeiführen.

Es erübrigt nun nur noch, in Kürze die Frage zu beantworten, auf welcher Art von Vorgängen denn eigentlich die keimtötende Wirkung der höheren Temperaturen beruht, worin die Überlegenheit der feuchten gegenüber der trockenen Hitze ihren Grund hat, und worauf endlich die grössere Widerstandsfähigkeit der Sporen zurückzuführen sein dürfte.

Man fasst heute ziemlich allgemein die Einwirkung höherer Temperaturen auf die Mikroorganismen als eine koagulierende auf, welche die in denselben enthaltenen Eiweisskörper zur Gerinnung bringt. Von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet lassen sich in der Tat die meisten der im vorigen mitgeteilten Tatsachen verstehen und erklären.

Durch die Arbeiten von Lewith (40) und Haas (41) ist festgestellt, dass bei der Koagulation der Eiweisskörper der Wassergehalt eine ganz hervorragende Rolle spielt. Während eine wässrige Lösung bei 56° koagulierte, musste das völlig wasserfreie Präparat auf 150—170° erwärmt werden, ehe Gerinnung eintrat. Diese Tatsache erklärt ohne weiteres, weshalb die trockene Hitze viel weniger wirksam ist, als die feuchte Hitze, als heisse Flüssigkeit oder heisser Dampf; denn die zur Abtötung der Keime erforderliche Koagulation der Eiweisskörper tritt eben im feuchten Medium viel rascher ein. Dass in der Tat auch schon die geringe aus der Dampfatmosphäre hygroskopisch gebundene Wassermenge genügt, um eine beträchtliche koagulierende Wirkung auszuüben, hat Rubner durch ein besonderes Experiment bewiesen. Er konnte nämlich zeigen, dass durch die Einwirkung von Dampf auf trockenes Eialbumin rasch Gerinnung erzeugt wird, während eine trockene Hitze von 150° dasselbe — in Übereinstimmung mit Lewiths Beobachtungen — selbst binnen einer Stunde noch nicht völlig wasserunlöslich gemacht hatte. „Die Koagulation von trockenem Eiweiss kann demnach in Dampf auch ohne direkte Durchnässung mit tropfbar-flüssigem Wasser vor sich gehen.“ Die früher berichteten Tatsachen über den Einfluss der Sättigung des Dampfes auf seine Desinfektionswirkung werden hierdurch noch leichter verständlich.

Endlich ist auch die grosse Resistenz der Sporen gegenüber den Einwirkungen höherer Temperaturen aus demselben Prinzip heraus zu erklären.

Wie schon Cramer festgestellt hat, unterscheiden sich die Sporen in ihrer chemischen Zusammensetzung sehr wesentlich von den vegetativen Formen. Während nämlich die Sporen der Schimmelpilze einen Gehalt an Trockensubstanz von 61,13% und an Asche von 3,09% besitzen, zeigt deren Myzel an Trockensubstanz nur 12,36%, an Asche aber 11,34%.

Es ist also der Wassergehalt der vegetativen Formen auf etwa 76%, der der Sporen aber nur auf etwa 36% zu veranschlagen. Schon die starke Lichtbrechungsfähigkeit der Sporen weist übrigens auf die grosse Konzentration ihres Inhalts hin, und Cramer ist überdies der Ansicht, dass der grösste Teil des gefundenen Wassergehaltes nur als hygroskopisch gebunden anzusehen sei, so dass also der Sporenhalt fast vollkommen wasserfrei wäre. Diese Wasserarmut der Sporen im Verein mit ihrem auffällig geringen Aschengehalt, welcher ebenfalls die Koagulationsfähigkeit herabsetzt, genügt wohl nach dem oben Mitgeteilten vollkommen, um die hochgradige Resistenz derselben gegenüber hohen Temperaturgraden begreiflich zu machen.

III. Die osmotischen Lebensbedingungen.

L i t e r a t u r.

1. Stadler, Archiv f. Hygiene. 35. 1899.
2. de Freytag, Archiv f. Hygiene. 11.
3. Petterson, Archiv f. Hygiene. 37. 1900.
4. Lewandowsky, Archiv f. Hygiene. 40. 1904.
5. Matzuschita, Zeitschr. f. Hygiene. 35. 1900.
6. Fischer, Vorlesungen über Bakterien. Jena. 1903.
7. Gotschlich, Allgem. Morphol. u. Biolog. d. Bakterien in Kolle-Wassermanns Handbuch. Bd. I. 1903.
8. de Vries, Jahrb. f. wiss. Bot. 16. Zitiert nach Fischer.
9. v. Lingelsheim, Zeitschr. f. Hygiene. 37. 1901.

Wie die anderen pflanzlichen und tierischen Formelemente, so stellt auch die Bakterienzelle ein osmotisches System dar, das von einer Membran umgeben ist, welche, wie das Protoplasma, den verschiedenen gelösten Stoffen gegenüber sich von sehr verschiedener Durchlässigkeit erweist. Man wird nun wohl annehmen dürfen, dass die osmotische Druckdifferenz, welche zwischen dem Bakterieninnern und der umgebenden Aussenflüssigkeit besteht, einen bestimmten — für die verschiedenen Bakterienarten verschiedenen — Maximalwert nicht überschreiten darf, wenn nicht schwere Schädigungen der vitalen Funktionen, ja selbst grobe mechanische Läsionen, auf die wir noch zu sprechen kommen, sich einstellen sollen. Ebenso wird die Druckdifferenz nicht ungestraft unter ein gewisses Minimum absinken dürfen.

Während somit das Druckgefälle¹⁾, das zwischen Bakterienzelle und ihrer Umgebung aufrecht erhalten bleiben muss, wenn sich keinerlei Störungen der Lebenstätigkeit einstellen sollen, an relativ enge Grenzen gebunden erscheint, zeigen die absoluten Werte des osmotischen Druckes, an welche sich die Bakterien zu akkommodieren vermögen, eine ganz gewaltige Schwankungsbreite.

Lassen wir z. B. destilliertes Wasser ohne weitere Vorsichtsmaßregeln an der Luft stehen, so entwickelt sich in demselben bald eine reiche Flora verschiedenartiger Mikroorganismen, welche offenbar bei dem minimalen osmotischen Drucke, den die spurenweise aus der Luft absorbierten oder von den Gefäßswänden abgegebenen Substanzen ausüben, vortrefflich gedeihen.

Andererseits gibt es Bakterienarten, welche, wie Stadler (1) und vor ihm bereits de Freytag (2) gefunden hatte, selbst in gesättigter Kochsalzlösung lange Zeit am Leben bleiben, und, auf geeignete Nährböden gebracht, sich vollkommen normal weiter entwickeln. Es dürfte von Interesse sein, die tabellarische Zusammenstellung, welche Stadler von seinen diesbezüglichen Versuchen gibt, hier zu reproduzieren.

Tabelle:

Bakterium	Die Abtötung durch gesättigte Kochsalzlösung erfolgt
<i>Bact. coli commune</i> S.	noch nicht nach 6 Wochen
<i>Bact. coli</i> aus Fäces	„ „ „ 6 „
<i>Bact. coli</i> aus Ratte	nach 3 Wochen
<i>Bac. enteritidis</i> Gaertner	„ 4 ¹ / ₂ „
<i>Bac. morificans</i> bovis	„ 3 „
<i>Bac. proteus vulgaris</i>	noch nicht nach 3 Wochen
<i>Bac. typhi</i> abdom.	„ „ „ 6 „
<i>Bac. diphtheriae</i>	„ „ „ 4 ¹ / ₂ „
<i>Staphyloc. pyogenes</i>	„ „ „ 6 „
<i>Bact. lactis aërogenes</i>	„ „ „ 6 „
<i>Bact. pestis</i>	„ „ „ 16 Tagen

Beweisen bereits diese Daten, welch enorme osmotische Drucke das Medium, welches die Bakterien beherbergt, besitzen kann, ohne dieselben sofort zu vernichten — der osmotische Druck der gesättigten Kochsalzlösung entspricht nämlich etwa 100 Atmosphären pro 1 Quadratzentimeter — so geht dies noch deutlicher und überraschender aus Versuchen von Petterson (3) und Lewandowsky (4) hervor, welche dartun, dass gewisse Mikroorganismen sich bei solch hohen Drucken nicht nur lebend zu erhalten, sondern sich sogar zu vermehren vermögen. So konnte Petterson aus Fleisch und

¹⁾ Alfred Fischer hat dasselbe für einen speziellen Fall, nämlich für eine frische Choleraagarkultur zu etwa 1,75 Atmosphären, entsprechend 0,05 Mol. bestimmt.

Fischen, welche mit verschieden grossen, zwischen 5% und 23% variierenden Kochsalzmengen konserviert waren, fünf verschiedene Arten von Kokken züchten, die sich noch bei einem Kochsalzgehalt von 20% entwickelten, während die von ihm gezüchteten Stäbchen nur bis zum einem Gehalt von 15% NaCl fort kamen. Ja, Lewandowsky fand sogar ein Bakterium und einen Kokkus, der noch bei 25% Kochsalz deutliche Vermehrung zeigte, und erst bei noch stärkeren Konzentrationen in seinem Wachstum gehemmt wurde.

Allerdings sind derartige Befunde denn doch nicht die Regel, sondern relativ seltene Ausnahmen, und insbesondere die pathogenen Mikroorganismen erfahren durch höhere Salzkonzentrationen meist eine prompte Entwicklungshemmung. Stadler hat für jene Bakterienarten, welche notorisch bei den sogenannten Fleisch- und Wurstvergiftungen eine Rolle spielen, indem sie entweder eine echte Infektionskrankheit hervorrufen oder aber durch die von ihnen gebildeten giftigen Stoffwechsel- und Zersetzungsprodukte, die mit den genannten Nahrungsstoffen eingeführt werden, zu Intoxikationen Veranlassung geben, folgende Grenzwerte ermittelt:

Tabelle:

Bakterienart	Entwicklungshemmung
Bact. coli commune	zwischen 7 u. 8% NaCl
Bact. moribificans bovis	„ 8 u. 10% „
Bac. enteritidis	„ 7 u. 8% „
Bac. proteus vulgaris	„ 8 u. 10% „
Bac. botulinus	bei 6% NaCl

Wenn nun auch das Wachstum der genannten und mancher anderer Bakterienarten unterhalb der angegebenen Grenzwerte keine vollkommene Hemmung erfährt, so zeigen sich doch nicht selten bei den etwas höheren Salzkonzentrationen besondere Veränderungen an den Mikroorganismen, welche darauf hindeuten, dass sich dieselben nicht unter den günstigsten Lebensbedingungen befinden, und dass der hohe osmotische Druck, welcher durch derartige kochsalzreiche Nährsubstrate hervorgerufen wird, für die Bakterien durchaus nicht gleichgültig und unschädlich ist.

Wie nämlich unter anderen Matzuschita (5) gezeigt hat, neigen manche Bakterienarten bei der Erhöhung des Salzgehaltes ihres Nährbodens zur Bildung abnormer Wuchsformen, von Degenerations- und Involutionsformen, welche oft so stark von der ursprünglichen Gestalt der normalen Mikroorganismen abweichen, dass ihr Zusammenhang mit denselben erst durch genaueres Studium festgestellt werden kann. Spindelförmige oder keulenförmige Auftreibungen, Sichelformen, ovale oder zugespitzte Kugeln,

die oft die Grösse der normalen Bakterien ganz kolossal übertreffen, Trommelschlägel- und Hantelformen und noch eine grosse Zahl anderer nicht gut zu beschreibender Missbildungen lassen sich in solchen Fällen beobachten. Natürlicherweise ist der Einfluss des erhöhten Salzgehaltes bei den verschiedenen Spezies ein sehr verschiedener, und neben Arten, welche selbst einen Zusatz von 10% Kochsalz zum Nähragar vertragen, ohne in ihrer Wachstumsform beeinflusst zu werden, fand Matzuschita, dass andere schon bei weit geringerem Salzgehalte sehr auffallende Degenerationsformen bilden. Besonders ausgezeichnet erscheint in dieser Richtung der Pestbazillus, der schon auf $2\frac{1}{2}$ — $3\frac{1}{2}$ %igem Kochsalzagar bei Körpertemperatur innerhalb 24—48 Stunden so charakteristische Involutionsformen liefert, wie sie sich unter den gleichen Bedingungen kaum bei einem anderen Mikroorganismus beobachten lassen. Hankin und Leumann (6) haben daher diese Eigenschaft des Pestbazillus geradezu als diagnostisches Hilfsmittel empfohlen und Matzuschita hat sich auf Grund seiner Untersuchungen diesem Vorschlage vollinhaltlich angeschlossen. Da nun bei der geringen Widerstandsfähigkeit der dünnen Bakterienmembran bzw. des zarten Protoplasmaschlauches, wie bereits hervorgehoben wurde, eine bestimmte Druckdifferenz zwischen der Aussenflüssigkeit und dem Bakterieninnern nicht überschritten werden kann, ohne zur Zerreissung oder zu einer anderen schweren Läsion der Zellen zu führen, so ist es einleuchtend, dass eine Anpassung an so weit voneinander abweichende osmotische Spannungen, wie wir sie im vorigen kennen gelernt haben, nur dadurch zustande kommen kann, dass die Bakterienzelle imstande ist, ihren eigenen osmotischen Druck je nach Bedürfnis zu ändern, zu erhöhen oder zu erniedrigen. Diese Druckänderung kann nun natürlicherweise im wesentlichen nur durch Aufnahme osmotisch wirksamer Substanzen, oder durch Abgabe solcher an die Umgebung bewerkstelligt werden, und so stellt sich uns denn als Grundvoraussetzung jenes Anpassungsvermögens die mehr oder minder ausgeprägte Permeabilität der Bakterienwandungen und des Protoplasmas, ihre Durchlässigkeit für gelöste Stoffe, dar. Diese letztere ist begreiflicherweise niemals eine absolute und weist nicht nur bei den verschiedenen Bakterienarten, sondern auch den verschiedenen chemischen Stoffen gegenüber nicht unerhebliche Variationen auf. Denn, wäre dies nicht der Fall, wäre nicht jede Bakterienzelle wenigstens für gewisse in ihrem Innern enthaltene Stoffe impermeabel oder wenigstens sehr schwer durchgängig, so könnte natürlich das zur Erhaltung des Stoffwechsels unbedingt erforderliche Druckgefälle nicht bestehen bleiben und jede Lebenstätigkeit müsste sistieren. Nur für gewisse Substanzen scheint das Protoplasma nicht nur der höheren Pflanzen sondern auch der Bakterien nach Fischer (6) total permeabel zu sein: so für Harnstoff, Antipyrin, Glycerin, Chloralhydrat und andere organische Verbindungen, wie Alkohol, Äther, Ketone etc.

Den meisten anderen osmotisch wirksamen Stoffen, den anorganischen Salzen, Zuckerlösungen usf. gegenüber lassen sich dagegen die Bakterien nach Fischer in zwei grosse Gruppen einteilen:

1. in die Gruppe der relativ leicht permeablen Arten, zu welchen *Bac. Anthracis*, *subtilis*, *megatherium*, *mesentericus*, *proteus*, *lactis acidi*, *peptonificans lactis*, *Sarcine*, *Staphylococcus*, ferner wahrscheinlich auch die Tuberkelbazillen und Diphtheriebazillen gehören, und
2. in die Gruppe der relativ impermeablen Bakterien, als deren Vertreter der *Vibrio cholerae*, Finkler, *Vibrio saprophilus*, *Spirillum undula* und andere Spirillen, ferner *Bact. typhi*, *Coli*, *Bac. pyocyaneus*, *fluorescens*, *prodigosus*, *Microc. candicans*, *Cladothrix* und *Crenothrix* anzuführen sind.

Man kann sich leicht vorstellen, wie sich diese beiden Gruppen von Mikroorganismen in ihrem Verhalten gegenüber brusken Veränderungen des osmotischen Druckes ihrer Umgebung von einander unterscheiden werden.

Bringt man nämlich die Vertreter der ersten Gruppe, also die permeablen Arten, aus einem isotonischen Medium in ein stark hypertonisches oder hypotonisches, so wird, dank der vollkommenen Durchlässigkeit ihrer Membran, sich binnen kürzester Zeit ein Druckausgleich vollziehen, indem, je nach dem besonderen Falle, lösliche Stoffe aus der Zelle austreten, oder aber von derselben aus der Umgebung aufgenommen werden; infolgedessen stellt sich also das in dem Moment der Übertragung gestörte Gleichgewicht sofort wieder her, und es sind daher, wie Fischer betont, in Lösungen aller Stoffe, für die die Bakterienzelle vollkommen permeabel ist, rein osmotische Störungen ganz ausgeschlossen.

Ganz anders verhält sich dagegen in dieser Beziehung die Gruppe der impermeablen Bakterien. Tritt nämlich in dem flüssigen Medium, welches dieselben beherbergt, eine plötzliche Steigerung des osmotischen Druckes ein, so kann infolge der geringen Permeabilität des Bakterienprotoplasmas ein Ausgleich der hierdurch gesetzten abnormen Druckdifferenz auf dem Wege der Diffusion nur sehr langsam und unvollständig erfolgen. Infolgedessen lastet auf dem Protoplasma ein bedeutender osmotischer Aussendruck, der den Innendruck desselben, welcher das Protoplasma an die Zellmembran angedrückt erhält, bei weitem übertrifft, und die weitere Konsequenz davon ist natürlich, dass dieser äussere Überdruck den Protoplasmaschlauch komprimiert, Wasser aus demselben auspresst und auf diese Weise dessen Konzentration an osmotisch wirksamen Substanzen so lange erhöht, bis Gleichgewicht eingetreten ist. Da mit diesem Wasserverlust des Zellinnern begreiflicherweise eine Volumsverminderung, eine Schrumpfung desselben verbunden ist, so ist klar, dass sich das Protoplasma bei diesem Vorgange stellenweise von der unnachgiebigen Aussenmembran zurückziehen und ablösen wird,

dass mit anderen Worten ein Phänomen eintreten muss, das man seit de Vries bei den Zellen höherer Pflanzen als Plasmolyse bezeichnet hat.

Demgemäss fällt also die oben gegebene Einteilung der Bakterien in permeable und impermeable Arten zusammen mit der Einteilung in nicht plasmolysierbare und in plasmolysierbare Arten, und in der Tat hat Fischer zeigen können, dass z. B. der der ersten Gruppe angehörende Milzbrandbazillus durch 2%ige Kochsalzlösung überhaupt nicht plasmolysiert wird, während die Vibrionen als impermeable Mikroorganismen in dieser Flüssigkeit exquisite Plasmolyse zeigen. Indem sich hierbei die protoplasmatischen Bestandteile häufig an die beiden Pole des Bakteriums zurückziehen, während die zentralen Teile frei bleiben und als helle Lücken imponieren, kommen jene Bilder zustande, welche man als „Polbakterien“ zu bezeichnen pflegt. Bei manchen Arten genügt zur Entstehung solcher, auf Plasmolyse zurückzuführender abnormer Formen bereits jene Konzentrationserhöhung, welche durch die übliche Herstellung der Trockenpräparate: also Eintrocknenlassen der Bakteriensuspension auf dem Deckglase und Fixieren in der Flamme, hervorgerufen wird, und diese Arten sind es denn ganz besonders, welche das Phänomen der Polfärbung erkennen lassen, das übrigens nicht aller diagnostischen Bedeutung entbehrt (*Bac. pestis*, *Cholerae gallin.* etc.).

Die plasmolytische Störung braucht übrigens nicht alle Teile des Protoplasmas in gleichem Ausmasse zu betreffen; besonders häufig kann man nämlich beobachten, dass selbst scharf plasmolysierte Bakterien ihre Beweglichkeit vollkommen bewahrt haben und dieselbe erst bei Salzkonzentrationen verlieren, welche weit über jenen Konzentrationen stehen, die eben Plasmolyse erzeugen. Die Geisselfäden scheinen also erst bei einem höheren Salzgehalte plasmolysiert zu werden, als das eigentliche Protoplasma. Man erklärt sich diese Beobachtung wohl mit Recht durch die grössere Wasserarmut der Geisselsubstanzen, welche ja als Kutikularorgane mit besonderer physiologischer Differenzierung von vornherein auch Besonderheiten ihres physikalischen und chemischen Aufbaus erwarten lassen. Es ist daher einleuchtend, dass es nicht angeht, die osmotische Geisselstarre als Kriterium für die eingetretene Plasmolyse des Bakterienleibes und zur Bestimmung seiner osmotischen Spannung zu verwenden.

Bleiben die plasmolysierten Bakterien längere Zeit mit ihrer hyperosmotischen Umgebung in Berührung, so zeigt sich, dass die Plasmolyse allmählich — und zwar je nach Art des Mikroorganismus, nach der Art und Konzentration der Salzlösung mit verschiedener Geschwindigkeit — wieder zurückgeht, ja dass selbst die bereits eingetretene Geisselstarre wieder gelöst wird und die Beweglichkeit sich vollkommen wieder herstellt. Nach unseren früheren Ausführungen dürfte es klar sein, dass dieser Rückgang der Plasmolyse in dem allmählichen Eindringen der Aussensalze in das Bakterieninnere und in dem dadurch erzeugten Druckausgleich seine Ursache hat, da ja auch

die Impermeabilität des Protoplasmas für gewisse Stoffe niemals als eine absolute, sondern stets nur als eine relative angesehen werden muss.

Während also die Störung, welche die Mikroorganismen in einem hyperosmotischen Medium erfahren, wenigstens soweit sich dies nach ihrem morphologischen Verhalten beurteilen lässt, wieder reparationsfähig erscheint, stellt sich die Einwirkung hyposmotischer Flüssigkeiten als eine bei weitem verhängnisvollere dar, und führt zu einem Phänomen, das Fischer als Plasmoptyse beschrieben hat. Bringt man Bakterien aus der „impermeablen“ Gruppe, welche längere Zeit in einem salzreichen Medium, etwa in 2proz. Kochsalzlösung, verweilt und sich demselben angepasst hatten, plötzlich in eine salzarme Flüssigkeit, etwa in Brunnenwasser, so beginnen sich dieselben infolge der bedeutenden Druckdifferenz zwischen innen und aussen aufzublähen, bis es an einer Zelle der umhüllenden Membran — nach Fischer mit besonderer Vorliebe an der Durchtrittsstelle der Geisseln — zur Zerreissung derselben und zum Austritt von Plasma kommt. Dieses ausgestossene („ausgespieene“) Plasma hängt dem Bazillus zunächst in Form eines kleinen glänzenden Kügelchens an, um sich jedoch von demselben loszulösen und, bis zu seiner endlichen Zerstörung, mit zitternder Molekularbewegung in der Flüssigkeit umherzuschwimmen. Die Genese dieser, als Plasmoptyse, bezeichneten, osmotischen Störung ist nach dem eben Gesagten vollkommen klar. Merkwürdig ist es nun, dass, wie Fischer beobachtet hat, noch unter anderen Bedingungen Plasmoptyse eintreten kann, unter Bedingungen, welche, vom rein osmotischen Standpunkte aus betrachtet, eigentlich diesem Vorgange gerade entgegenwirken müssten. Bringt man nämlich z. B. Choleravibrionen aus einem salzarmen in ein salzreiches Medium, so kann, nachdem die erste Phase der Plasmolyse abgelaufen ist und die Bakterien wieder ihre normale Beschaffenheit angenommen haben, nachträglich noch Plasmoptyse eintreten. Man wird Gotschlich wohl recht geben müssen, welcher betont, dass diese „Plasmoptyse bei Übergang in konzentriertere Lösungen“ nur durch die Annahme einer abnormen, zelleigenen Turgorsteigerung im Bakterienprotoplasma erklärt werden kann, als deren Ursache man sich den Reiz denken kann, welchen der gesteigerte Salzgehalt im Zelleibe ausübt.

Nicht selten tritt übrigens auch in älteren, salzarmen Kulturen des Choleravibrio spontane Plasmoptyse ein, für welche man mit Rücksicht auf die in denselben sich anhäufenden Stoffwechsel- und Zersetzungsprodukte vielleicht zu einer ähnlichen Erklärung greifen könnte. Jedenfalls scheint der Ernährungszustand der Mikroorganismen von grosser Wichtigkeit für das Zustandekommen der Plasmoptyse zu sein, da dieselbe bei reichlicher Gegenwart von guten Nährstoffen, z. B. von 1% Pepton viel schwieriger hervorzurufen ist, ja vielleicht sogar vollkommen ausbleiben kann; vermutlich wird auch die deletäre Wirkung, die das chemisch reine destillierte

Wasser auf viele Mikroben ausübt, durch seinen absoluten Mangel an Nahrungsstoffen mitbestimmt und unterstützt. — Wie man sich hierbei übrigens die Rolle der Nährstoffe vorzustellen hat, ob dieselben eine Verstärkung der Bakterienhüllen hervorrufen oder der osmotischen Störung in anderer Weise entgegenwirken, darüber ist nichts Sicheres bekannt geworden.

Wir haben bis jetzt dreierlei Arten osmotischer Störung kennen gelernt: die Plasmolyse, die Plasmoptyse sensu strictiori und die ebenfalls zur Plasmoptyse führende intrazelluläre Turgorsteigerung. Noch auf eine weitere, gewiss nicht gering anzuschlagende osmotische Funktionsstörung der Zelle hat Fischer in der jüngsten Zeit mit grossem Nachdruck hingewiesen: nämlich auf den Verlust der Impermeabilität des Protoplasmas. Wir haben bereits weiter oben angedeutet, dass wir uns die normale Zelltätigkeit geknüpft denken müssen an die Bedingung einer gewissen osmotischen Druckdifferenz gegenüber dem umgebenden Medium, und es ist wohl einleuchtend, dass schwere Störungen des Stoffwechsels eintreten müssen, wenn die relative Undurchlässigkeit der Bakterienhülle, die ja dieses Druckgefälle aufrecht zu erhalten hat, verloren geht. „Wenn aber alle Impermeabilität vernichtet ist, die Zelle gewissermassen nichts mehr bei sich behalten kann, alles mit ungehemmter Diffusionsgeschwindigkeit durch sie hindurchstürmt, so wird es wohl schlecht um das Leben bestellt sein. Zum mindesten sehr starke Schwächung und äusserste Empfindlichkeit, wahrscheinlich aber der Tod dürfte, falls nicht durch baldige Zurückversetzung in optimale Bedingungen die notwendige Impermeabilität wieder erworben werden kann, die Folge der Schädigung sein. Besonders wäre noch daran zu denken, dass eine gewisse Impermeabilität und der durch sie bedingte Turgor zum Wachstum der Zelle unentbehrlich erscheint. Totale Permeabilität verbunden mit gänzlichem Erlöschen des Turgors würde also auch das Wachstum aufheben, ohne dass zugleich auch der Tod der Zellen zu folgen brauchte.“ (A. Fischer).

Dass wirklich derartige Permeabilitätsveränderungen, und zwar relativ leicht hervorzurufen sind, dafür mag ein von de Vries herrührendes Beispiel, das Fischer in seinen Vorlesungen über Bakterien beibringt, Zeugnis ablegen.

Pflanzenzellen mit rotem Saft (*Tradescantia*) die von 0,42 Mol. Salpeter oder Kochsalz äusserst scharf plasmolysiert werden, und nahezu total impermeabel sind, waren ganz permeabel für diese Salze geworden, als 0,0425% Ammoniak einige Zeit (1–2 Stunden) eingewirkt hatte; es trat keine Plasmolyse mehr ein. Ebenso wirkten schwache Säurezusätze, z. B. 0,25% Salzsäure. Besonders auffällig ist hierbei, dass dem im Zellsaft gelösten Farbstoff gegenüber die Impermeabilität fortbestand; nur für Salze war sie totaler Permeabilität gewichen; dabei war das Protoplasma noch lebendig.

Ähnliche Störungen der Impermeabilität kommen nun nach Fischer auch bei den Bakterien zur Beobachtung. So deutet dieser Forscher wenig-

stens die interessante Beobachtung von v. Lingelsheim (9), nach welcher Milzbrandbazillen, die in 0,92proz. Kochsalzlösung keine Schädigung erfahren, durch den minimalen Zusatz von 0,04% Soda abgetötet werden, obwohl unter anderer Versuchsanordnung erst ein Sodagehalt von 0,5—1% deletäre Wirkungen entfaltet. Auch die bakteriziden Serumwirkungen bezieht Fischer auf derartige, vom Alkali des Serums ausgehende Permeabilitätsstörungen, eine Auffassung, die wohl von den Immunitätsforschern nicht geteilt werden kann, wenn auch zugegeben werden muss, dass das Absterben der Keime in den Körpersäften vielfach unter deutlichen Erscheinungen osmotischer Veränderungen vor sich geht.

Neben der Herabsetzung der Impermeabilität, die wir bisher allein im Auge gehabt hatten, lässt sich übrigens unter Umständen auch eine Vermehrung derselben erzielen. So konnte Fischer bei Choleravibrionen durch Züchtung auf salzreicherem Agar eine deutliche Steigerung der Impermeabilität hervorrufen, die sich in einem verlangsamten Rückgang der Plasmolyse sowie in einem Heruntergehen der plasmolytischen Grenzkonzentrationen äusserte. Andere Vertreter der impermeablen Gruppe zeigten dieses Verhalten jedoch nicht.

Nach unseren bisherigen Ausführungen stellt also zweifellos die Plasmoptyse, sei es, dass dieselbe nun durch plötzliche Abnahme des osmotischen Drucks der Umgebung oder durch eine zelleigene intrabakterielle Drucksteigerung bedingt ist, die schwerste Form der osmotischen Störung dar. Nach der Plasmoptyse rangiert sofort die durch den Verlust der Impermeabilität hervorgerufene Läsion des Stoffwechsels. Aber auch die plasmolytischen Veränderungen können sicher, wenn sie auch nicht immer zum Tode der Bakterien führen, doch unter Umständen schwere Funktionsstörungen hinterlassen, und besonders die Widerstandsfähigkeit der Mikroben erheblich herabsetzen. Diese Tatsachen sind neben ihrem rein theoretischen Interesse auch deshalb von so grosser Bedeutung für den Bakteriologen, weil bei den mannigfachen Übertragungen der Bakterien aus einem Medium in das andere, wie sie bei der Prozedur des Plattengiessens unvermeidlich sind, stets auch die Gefahr einer osmotischen Störung besteht, welche da, wo es auf eine Zählung der eingesäten Keime ankommt, die Resultate ausserordentlich leicht zu trüben vermag. Diese Gefahr scheint um so grösser zu sein, als der Salzgehalt unserer üblichen Nährböden, wie v. Lingelsheim betont, zweifellos ein zu hoher ist und den in den Geweben herrschenden Verhältnissen nicht entspricht, wo ja ein grosser Teil der Salze in osmotisch unwirksamer Form enthalten ist. Natürlich werden auch in diesem speziellen Falle die impermeablen Bakterienarten am meisten von der osmotischen Störung betroffen erscheinen, während die anpassungsfähigeren permeablen Arten rasch wieder ins Gleichgewicht kommen und sich von dem plötzlichen osmotischen Shock erholen werden.

IV. Die Austrocknung.

L i t e r a t u r.

1. Ficker, Zeitschr. f. Hygiene. 29. 1898. Dasselbst vollständige Literaturangabe.
2. Kirstein, Zeitschr. f. Hygiene. 89. 1902.

Als eine besondere Form osmotischer Störung kann wohl auch die durch die Austrocknung gesetzte Schädigung der Mikroorganismen betrachtet werden, wenn auch das nähere Studium gezeigt hat, dass bei derselben eine grosse Anzahl der verschiedensten Faktoren in Betracht kommt, deren Wirkung sich nicht immer klar übersehen lässt.

Jedenfalls wird bei der Austrocknung den betreffenden Keimen zunächst das für den Ablauf der Stoffwechselvorgänge, der Zersetzungen und Spaltungen ihres Nährmaterials erforderliche Wasser entzogen; gleichzeitig wird aber auch die Konzentration des mit den Bakterien beladenen, eintrocknenden Mediums immer mehr erhöht und es treten daher jene osmotischen Störungen ein, die wir bereits in dem vorangehenden Abschnitte kennen gelernt haben.

Hiernach kann es nicht wundernehmen, wenn im allgemeinen diejenigen Bakterienarten, welche, wie der Cholera vibrio, gegen osmotische Schädigungen besonders empfindlich sind, auch durch die Austrocknung in hervorragendem Masse geschädigt werden, während leicht permeable Arten, wie der Tuberkelbazillus und Diphtheriebazillus gegen die Eintrocknung sehr widerstandsfähig sind, und monatelang auch im trockenen Zustand lebensfähig bleiben können. Da die Frage, wie lange die einzelnen pathogenen Mikroorganismen der Austrocknung Widerstand zu leisten vermögen, begreiflicherweise von höchster Bedeutung für die praktische Bekämpfung und für die Prophylaxe der Infektionskrankheiten ist, so hat man sich seit langem bemüht, die Zeitdauer durch das Experiment festzustellen. Vergleicht man nun aber die von den verschiedenen Forschern erhaltenen Zahlen miteinander, wie dies Ficker (1) getan hat, so findet man so kolossale Differenzen, dass es auf den ersten Blick fast unmöglich erscheint, irgendwelche Schlüsse daraus abzuleiten.

So bleiben Cholera vibrien, in gewöhnlicher Luft auf Glas angetrocknet, nach den einen in maximo 3—4 Stunden, nach den anderen 8 Tage am Leben; im Exsikkator fanden die einen eine maximale Lebensdauer von 3 Stunden, die anderen von 120 Tagen. Typhusbazillen, an Seidenfäden angetrocknet hielten sich, je nach den Bedingungen, unter denen der Versuch angestellt wurde, bald nur einen Tag, bald 229 Tage, und die Beispiele liessen sich beliebig vermehren.

Nur in einem Punkte stimmen sämtliche Autoren vollkommen miteinander überein, darin nämlich, dass sporenhaltige Mikroorganismen der Austrocknung jahre- und jahrzehntelang Widerstand leisten können.

Um über die Ursachen dieser bedeutenden Schwankungen Aufschluss zu erlangen, hat nun Ficker unter allen erforderlichen Kautelen die hier in Betracht kommenden Faktoren gesondert studiert, und es ist ihm in der Tat gelungen, eine Reihe von Bedingungen klar zu legen, welche für den Effekt der Austrocknung von ausschlaggebender Bedeutung sind.

Zunächst kommen hier dreierlei Momente in Betracht, nämlich:

1. die Menge und Beschaffenheit der zu trocknenden bakterienhaltigen Flüssigkeit,
2. die Beschaffenheit derjenigen Objekte, an welchen die Bakterien durch das Austrocknen fixiert werden.
3. die Beschaffenheit der zu den Versuchen dienenden Bakterien, speziell ihr Alter und ihre Virulenz.

Was nun zunächst den ersten dieser Punkte betrifft, so ist die Bedeutung der Dicke der Trockenschicht und ihrer Beschaffenheit wohl von vornherein klar. Denn, wie Ficker betont, handelt es sich in diesem Falle weniger um die Frage, wie lange die Bakterien an und für sich der Schädigung Widerstand zu leisten vermögen, als um die Frage, wie lange die betreffende Suspensionsflüssigkeit zum Eintrocknen braucht, und wie lange sie imstande ist, die in ihr eingebetteten Keime zu schützen. Trocknet dieselbe nur sehr langsam ein, bilden sich etwa beim Eintrocknen in den oberflächlichen Partien derselben undurchlässige Häutchen, welche die inneren Schichten vor der weiteren Wasserabgabe schützen, ist die eintrocknende Flüssigkeitsmenge relativ gross, dann wird auch der Effekt ein viel geringerer sein müssen, als wenn die Eintrocknung eine rasche und vollständige ist, und es werden die in den innersten Partien der Trockenschicht befindlichen Keime relativ lange am Leben bleiben. Alle Massnahmen, welche die Eintrocknung beschleunigen, wie Erhöhung der Temperatur, Bewegung der Luft usw., werden auch deren schädigende Wirkung erhöhen müssen. Andererseits kann aber auch durch eine forzierte Trocknung, etwa im Exsikkator, gerade der gegenteilige Effekt hervorgerufen werden, indem sich dann um so rascher eine schützende, trockene Haut bildet, „welche, wie eine trockene Epidermisschicht das Abdunsten des Wassers aus der Tiefe in hohem Masse verzögert“. Dass besonders schleimige oder eiweisshaltige Medien zur Entstehung solcher trockener Deckkrusten neigen, braucht wohl kaum besonders erwähnt zu werden.

Auch der Einfluss der Objekte, an welche die Keime angetrocknet werden, ist unschwer zu verstehen. Sind diese Objekte glatt, und frei von Poren, so wird die Eintrocknung viel rascher und vollständiger vor sich gehen, als wenn es sich um poröse, faserige und raue Gegenstände handelt. An Glas angetrocknete Mikroorganismen gehen infolgedessen viel schneller zugrunde, als an Seidenfäden oder an Tuch fixierte, da die letzteren in den feinen Interstitien zwischen den Fäserchen bis zu einem gewissen Grade geschützt liegen und vielleicht auch durch die stark hygroskopischen Eigenschaften dieser Stoffe vor einer zu raschen und vollständigen Wasserabgabe bewahrt werden.

Endlich ist auch noch die individuelle Beschaffenheit der zu den Eintrocknungsversuchen benutzten Bakterienkulturen, speziell ihr Alter und ihre Virulenz von grösstem Einfluss. Je jünger und je virulenter eine Kultur, desto grösser pflegt auch ihre Widerstandsfähigkeit gegenüber dem Eintrocknen zu sein.

Aus alledem geht hervor, wie viele und wie verschiedenartige Faktoren, die einander zum Teil gegenseitig in ihrem Effekt unterstützen, zum Teil einander entgegenwirken, bei solchen Eintrocknungsvorgängen ins Spiel kommen, und es kann hiernach wohl nicht mehr wundernehmen, wenn die verschiedenen Forscher, die ja niemals unter vollständig gleichen Bedingungen gearbeitet haben, zu scheinbar so widersprechenden Ergebnissen bezüglich der Widerstandsfähigkeit der verschiedenen Bakterienarten gegen das Eintrocknen gelangt sind.

Unter diesen Umständen wollen wir vollkommen darauf verzichten, die mannigfachen in der Literatur vorliegenden Daten, welche sich auf die verschiedenen Bakterienarten beziehen, hier zusammen zu stellen und zu erörtern, und wollen uns mit den oben gegebenen allgemeinen Erwägungen begnügen.

Nur eine instruktive Zusammenstellung von Kirstein (2) mag an dieser Stelle noch Platz finden, und zwar sowohl deshalb, weil sich dieselbe auf die praktisch so wichtige Frage der Lebensdauer von Mikroorganismen in versprühten feinsten Tröpfchen bezieht, wie sie beim Husten, Niesen, Sprechen usw. in grosser Menge entstehen, als auch deshalb, weil derselben ein durchaus einheitliches und vergleichbares Versuchsmaterial zugrunde liegt, und dieselbe daher am ehesten Aufschluss über die relative Widerstandsfähigkeit der verschiedenen Bakterienarten gegen die Austrocknung zu geben vermag.

Dauer der Lebensfähigkeit verschiedener, mit feinsten Tröpfchen verspritzter Mikroorganismen (nach Kirstein).

Bakterienart	Am zerstreuten Tageslicht aufbewahrt	Im Dunkeln aufbewahrt
<i>Bac. prodigiosus</i>	24 Stunden	—
<i>Bac. typhi</i>	24 „	—
<i>Bac. diphtheriae</i>	24—48 „	5 Tage
<i>Bac. cholerae gallinarum</i>	10 „	24 Stunden
<i>Bac. tuberculosis</i>	5 Tage	wenigstens 22 Tage
<i>Staphyloc. aureus</i>	8—10 „	35 Tage
<i>Streptoc. longus</i>	10 „	38 Tage
Milzbrandsporen	10 Wochen	mindestens 3 Monate
Rosahefe	10—14 Tage	—

V. Wirkung der Elektrizität.

Literatur.

1. Cohn u. Mendelsohn, Cohns Beiträge. 3. 1879.
2. Prochownick u. Spaeth, Deutsche mediz. Wochenschr. 1890.
3. Krüger, Zeitschr. f. klin. Medizin. 22.
4. Thiele u. Wolf, Zentralbl. f. Bakt. 1899.
5. Spilker u. Gottstein, Zentralbl. f. Bakt. 9.
6. Friedenthal, Zentralbl. f. Bakt. 19. 1896. 20. 1896.
7. Gottstein, Zentralbl. f. Bakt. 19. 1896.
8. d'Arsonval et Charrin, Compt. rend. de la soc. de biol. 1893.

Über den Einfluss statischer Elektrizität auf die Lebensvorgänge der Mikroorganismen ist bisher noch nichts bekannt geworden. Dagegen haben sich eine Reihe von Forschern mit der Einwirkung strömender Elektrizität auf Bakterien beschäftigt, und haben dabei sowohl das Verhalten von Gleichströmen wie von Wechselströmen in Betracht gezogen.

Setzt man nun lebende Mikroorganismen, die in flüssigen Medien suspendiert sind, elektrischen Strömen aus, so muss man bei den eintretenden Wirkungen strenge unterscheiden zwischen dem eigentlichen Effekt des Stromes und zwischen den thermischen und chemischen Nebenwirkungen, die sich bei dem Durchgang des Stromes einstellen. Da die letzteren nichts für den elektrischen Strom Charakteristisches an sich haben, sondern lediglich von der Art und Menge der elektrolytischen Zersetzungsprodukte abhängen, die sich an den Elektroden ansammeln, so wollen wir diesen indirekten Stromwirkungen nur wenige Worte widmen. Schon Cohn und Mendelsohn (1), und nach ihnen Prochownick und Spaeth (2) haben gefunden, dass in der Umgebung der Elektroden eine

kräftige bakterizide Wirkung auf Bakterien ausgeübt wird, deren Intensität von der Stromstärke und von der Dauer der Durchströmung abhängig erscheint. Der positive Pol zeigte sich dabei dem negativen wesentlich in seiner keimtötenden Wirkung überlegen. Man wird nicht fehlgehen, wenn man die Ursache dieser Differenz in den Verschiedenheiten der an beiden Polen abgeschiedenen chemischen Substanzen sieht. Am positiven Pol tritt nämlich zunächst stark saure Reaktion auf, welche an und für sich schon für die Bakterien weit schädlicher ist, als die alkalische Reaktion, die sich an der Kathode einstellt. Dazu kommt noch, dass an der Anode aus den meist kochsalzhaltigen Kulturflüssigkeiten Chlor oder Chlorverbindungen entwickelt werden, welche in hohem Grade keimtötend wirken. Endlich werden auch noch naszierender Sauerstoff, Ozon, Wasserstoffsuperoxyd und andere Zersetzungsprodukte des Nährmediums an der bakteriziden Wirkung des Stromes mitbeteiligt sein.

Will man sich daher von diesen unerwünschten Nebenwirkungen unabhängig machen, und nur die reine Wirkung des elektrischen Stromes in Betracht ziehen, so muss man eine Versuchsanordnung treffen, bei welcher die elektrolytischen Zersetzungsprodukte verhindert werden, mit den Keimen in Berührung zu kommen. Derartige Experimente hat zuerst Krüger (3), und nach ihm mit noch vollkommenerer Methodik Thiele und Wolf (4) angestellt. Die von den letzteren, beiden Forschern gewählte Versuchsanordnung war, in groben Umrissen, die folgende: Ein enges kurzes Röhrchen von genau bestimmter Länge und Querschnitt wurde mit dem geimpften Nährboden, mit Gelatine gefüllt. Dieses Röhrchen wurde, nach dem Erstarren der Gelatine mit zwei weiteren, rechtswinklig abgebogenen Glasröhren vermittelt kurzer Gummischläuche in Verbindung gebracht, welche mit steriler Gelatine gefüllt wurden und mit ihren freien Enden in Kochsalzlösung eintauchten, die gleichzeitig auch zur Aufnahme von Platinelektroden diente. Dass bei dieser Anordnung in der Tat die Einwirkung von Zersetzungsprodukten auf die in dem kleinen Röhrchen befindlichen Keime vollkommen ausgeschlossen war, konnte dadurch nachgewiesen werden, dass der Nährboden mit Lackmus violettblau gefärbt wurde, wobei unter dem Einfluss des Stromes eine Farbenänderung nur an den äussersten Enden der knieförmig abgebogenen Röhren eintrat, während die übrige Gelatine völlig unversehrt blieb.

Da bei diesen Versuchen von Thiele und Wolf der Querschnitt der bakterienhaltenden Gelatineschicht sowie die Stromstärke bestimmt wurde, so war also hiermit diejenige Grösse gegeben, als deren Funktion die Wirkung des Stromes auf die Mikroorganismen betrachtet werden muss, nämlich die Stromdichte oder die Flächendichte des Stromes. Es ist dies deshalb von Wichtigkeit zu bemerken, weil, mit Ausnahme von Krüger, die meisten früheren Experimentatoren nur auf die Stromstärke, nicht aber auf dessen Flächendichte geachtet hatten. Dass die

Stromstärke an und für sich jedoch nicht zur Charakterisierung der Stromwirkung ausreicht, ist ganz selbstverständlich, wenn man bedenkt, dass, je nach dem Querschnitt, dieselbe Energiemenge sich bald über eine grosse, bald über eine kleine Fläche verteilt, so dass also umgekehrt die auf einen einzelnen Keim einwirkende Elektrizitätsmenge bald sehr klein, bald aber sehr gross ist. —

Bei den Versuchen von Krüger kamen Flächendichten von 0,0003—0,03 Ampère pro qcm in Anwendung. Weit höher waren dagegen die Stromdichten, welche Thiele und Wolf bei ihren Experimenten erreichten, nämlich 0,2—0,3 Ampère pro qcm bei den Versuchen mit Gleichstrom, 0,5 Ampère bei den Versuchen mit Wechselstrom. Trotzdem war das Ergebnis das gleiche wie bei den Krügerschen Versuchen und bestand darin, dass weder der Gleichstrom noch der Wechselstrom (Wechselzahl 6000 in der Minute) irgend einen Einfluss auf die Mikroorganismen ausgeübt hatte. Selbst die Farbstoffbildung von *Prodigiosus* und *Pyocyaneus* hatte keinerlei merkliche Alteration erlitten, obwohl ja gerade die Verminderung der Farbstoffproduktion bei diesen Bakterienarten das erste Anzeichen einer Schädigung zu sein pflegt. Auch die Virulenz von Mäusetyphus- und Anthraxbazillen hatte unter den Einflüssen der elektrischen Ströme nicht abgenommen.

Wenn somit, wie aus dem eben Ausgeführten hervorgeht, selbst starke Ströme beim Durchfliessen durch bakterienhaltige Medien keine Wirkung auf die Mikroorganismen ausüben, so musste es von vornherein sehr wenig wahrscheinlich erscheinen, dass Ströme, die den Nährboden nur umkreisen, irgend einen Effekt haben sollten. Es musste daher berechnete Zweifel erregen, als Spilker und Gottstein (5) die Mitteilung machten, dass es ihnen gelungen sei, Bakterien innerhalb einer Tonröhre, welche mit dickem Draht umwickelt war, dadurch abzutöten, dass durch den letzteren ein Strom von 12 Ampère hindurchgesandt wurde. Diese Wirkung sollte nur zustande kommen in Wasser, in Blut und in einer Lösung von *Ferrum albuminatum*, nicht aber in Milch. Es haben jedoch, wie zu erwarten war, die von Krüger, Friedenthal und von Thiele und Wolf ausgeführten Nachprüfungen dieser Angaben zu einem durchaus negativen Resultat geführt und keinerlei Schädigung der von dem elektrischen Strome umkreisten Mikroorganismen erkennen lassen, so dass also die Befunde von Spilker und Gottstein irgend einem nicht näher aufgeklärten Zufalle zuzuschreiben sein dürften.

Nicht so leicht sind dagegen die Beobachtungen von d'Arsonval und Charrin zurückzuweisen, welche sich auf das Schicksal von Mikroorganismen beziehen, die sich im Innern eines von starken Wechselströmen hoher Frequenz (100 000 Oszillationen in der Sekunde) durchströmten Solenoids befanden. Zunächst konnte d'Arsonval beobachten, dass *Bac. pyocyaneus* unter dem Einfluss des hierbei erzeugten starken magneti-

schen Feldes seine Farbstoffbildung einbüßte, während Form und Wachstumsverhältnisse, sowie seine Virulenz vollkommen erhalten blieben. In weiteren Versuchen gelang es auch, die Entwicklungsfähigkeit der Mikroorganismen deutlich zu vermindern, besonders wenn dieselben der Wirkung des magnetischen Feldes nur in dünner Schicht ausgesetzt wurden. Die Wirkung von Wärme und elektrolytischen Zersetzungsprodukten glauben d'Arsonval und Charrin (8) bei ihren Versuchen dagegen mit voller Sicherheit ausgeschlossen zu haben, so dass wir es hier, falls sich diese Angaben bestätigen sollten, doch mit einer direkten, wenn auch nicht sehr beträchtlichen Wirkung des elektrischen Stromes zu tun hätten.

VI. Einwirkung der verschiedenen Strahlungen.

Einleitung.

Literatur.

1. Busck, Mitt. aus Finsens Mediz. Lysinstitut. 1904.
2. Stahl, Ber. der botan. Gesellschaft. 1885.
3. Engelmann, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. 19.
4. Strassburger, Wirkungen des Lichtes in der Wärme auf Schwärmsporen. Jena. 1878.
5. Engelmann, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. 42. 1888.
6. Prove, Beitr. zur Biologie der Pflanzen. 4. von F. Cohn.
7. Engelmann, Archiv f. Anat. u. Phys. 1902 u. Verhandl. der physiol. Ges. zu Berlin. 1902.
8. Gaidukow, Abhandl. der Kgl. preuss. Akad. der Wissensch. zu Berlin. 1902.
9. Downes u. Blunt, Proc. of the Royal Soc. London. 1877.
10. Marshall Ward, Proc. of the Royal Soc. London. 1894.
11. Santori, Ann. dell' istit. d'igiene di Roma. 2.
12. Kruse, Zeitschr. f. Hygiene. 1895. 19.
13. Bang, Mitt. aus Finsens Mediz. Lysinstitut. 1901.
14. Bie, Mitt. aus Finsens Mediz. Lysinstitut. 1900.
15. Bang, Mitt. aus Finsens Mediz. Lysinstitut. 1904.
16. A. Laren (Reyn), Mitt. aus Finsens Mediz. Lysinstitut. 1900.
17. Jansen, Mitt. aus Finsens Mediz. Lysinstitut. 1903.
18. Roux, Annal. de l'instit. Pasteur. 1887.
19. Richardson, Journ. of the Chem. Soc. 1898.
20. Dieudonné, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt. 1894.
21. Bie, Om Lysets Virkning paa Bakterier. København. 1903.
22. Tappeiner, Münchner mediz. Wochenschr. 1900 u. 1901.
23. Raab, Zeitschr. f. Biol. 39. 1900.
24. Jakobsohn, Zeitschr. f. Biol. 41. 1901.
25. Ledoux-Lebard, Ann. de l'instit. Pasteur. 1902.
26. Dreyer, Mitt. aus Finsens mediz. Lichtinstitut. 1904.
27. Tappeiner u. Jodlbauer, Münchner med. Wochenschr. 1904.
28. Minck, Münchner mediz. Wochenschr. 1896.
29. M. Beck u. P. Schultz, Zeitschrift f. Hygiene. 23. 1896.
30. Berton, Sem. médic. 1896.
31. Sabrazés u. Rivière, Compt. rend. 114. 1897.
32. Rieder, Münchner med. Wochenschr. 1898 u. 1902.
33. Pfeiffer u. Friedberger, Berl. klin. Wochenschr. 1903.

Die zahlreichen Arbeiten, welche sich mit der Einwirkung des Lichtes auf die Mikroorganismen beschäftigen, beschränken sich nicht etwa nur auf das Studium jener kurzen Strecke des Sonnenspektrums, welche die sichtbaren Strahlengattungen enthält, sondern ziehen, in richtiger Erkenntnis dessen, dass zwischen den sichtbaren und unsichtbaren Formen strahlender Energie kein prinzipieller Unterschied besteht, auch die ultraroten und ultravioletten Strahlen mit in Betracht. Wir wollen daher im folgenden unter „Licht“ alle von glühenden Körpern entsendeten Strahlenarten verstehen, gleichgültig, ob dieselben dem menschlichen Auge wahrnehmbar sind oder nicht, und wollen deren Einfluss auf die Mikroorganismen, soweit derselbe bekannt ist, in der Weise darlegen, dass wir zuerst die unter demselben eintretenden Alterationen gewisser biologischer Leistungen der Mikroorganismen, wie ihrer Beweglichkeit, ihrer Farbstoffproduktion, ihrer Wuchsformen usw. besprechen, dann aber die tiefergreifenden, bis zum Absterben derselben führenden Schädigungen studieren.

Anhangsweise wollen wir dann das Wenige, was über die Wirkung der neuentdeckten Strahlengattungen, der Kathodenstrahlen, Röntgenstrahlen und Becquerelstrahlen bekannt geworden ist, in Kürze mitteilen. Wir folgen dabei in diesem Abschnitte im wesentlichen der ausgezeichneten kritischen Darstellung, welche ein Schüler Finsens, Busck, vor kurzem dem ganzen so interessanten Gebiete der Lichtbiologie hat zu teil werden lassen.

Die Wirkungsfähigkeit der Lichtstrahlen erscheint ihrer Qualität und Quantität nach durch zwei voneinander unabhängige Grössen charakterisiert: einmal durch ihre Wellenlänge, welche massgebend für ihre Stellung in dem Spektrum ist, und dann durch ihre Wellenhöhe, von welcher ihre Intensität abhängt, d. h. die Energiemenge, welche dieselben repräsentieren. Nun können die Lichtstrahlen, welche auf einen lebenden Organismus treffen, nur dann eine direkte Wirkung auf denselben ausüben, wenn sie von ihm absorbiert werden, d. h. wenn sie in ihm in eine andere Energieform — Wärmemenge, chemische Energie usw. — umgewandelt werden. Daraus folgt, dass auch die Absorptionsfähigkeit der betreffenden lebenden Substanz von grösstem Einfluss auf die Art und Intensität der Lichtwirkung sein muss. Die durch Absorption gebundene Energie kann dabei entweder nur die Rolle einer auslösenden Ursache spielen, eines Reizes, welcher die im Protoplasma schlummernden Energien zur Entladung bringt, oder eines Katalysators, welcher die normalerweise ablaufenden chemischen Prozesse beschleunigt oder verlangsamt; oder aber die absorbierten Strahlen können direkt derart in eine andere Energieform umgesetzt werden, dass sie selbst die zu irgend einem physiologischen Vorgange nötige Energiemenge liefern. Im letzteren Fall wird die Wirkung wesentlich durch die Dauer und Intensität der Be-

lichtung bestimmt werden, im ersteren Fall dagegen wird zwischen der absorbierten Energiemenge und der Grösse der Wirkung kein notwendiges Proportionalitätsverhältnis bestehen müssen, und häufig werden gerade rasche Schwankungen der Lichtstärke den grössten Effekt hervorrufen, während eine andauernde gleichmässige starke Bestrahlung wirkungslos bleibt.

Im Gegensatz zu dieser direkten Einwirkung der Lichtstrahlen auf das Protoplasma der Mikroorganismen kommt aber auch noch eine indirekte Wirkung in Betracht, welche durch Alteration des die Keime umgebenden Nährsubstrates bedingt ist. Denn besonders unter dem Einflusse der „chemischen Strahlen“ des Spektrums kommt es nicht selten zu Zersetzungs Vorgängen in dem Kulturmedium, welche dasselbe für die Ernährung der Mikroorganismen ungeeignet machen, ja ihm sogar keimtötende Eigenschaften verleihen können.

Es liegt in der Natur der Sache, dass es nicht immer leicht ist, die indirekten Wirkungen des Lichtes von den direkt auf das Protoplasma der Mikroorganismen ausgeübten Wirkungen zu trennen.

Einwirkung des Lichtes auf die Beweglichkeit der Mikroorganismen.

Die weitaus grosse Mehrzahl der Arbeiten, welche sich mit dem Einflusse des Lichtes auf die Bewegungsphänomene der Mikroorganismen beschäftigen, ist von Botanikern ausgeführt worden und nicht von Bakteriologen. Daher kommt es, dass sich nur wenige dieser Arbeiten auf die als Infektionserreger in Betracht kommenden Kleinlebewesen beziehen, und dass die meisten derselben sich mit den Schwärmsporen verschiedener Algen, mit Plasmodien der Myxomyceten und mit anderen amöbenähnlichen Protisten von für den Menschen harmlosester Natur befassen. Da jedoch die mit Bakterien angestellten Versuche im Prinzip ganz ähnliche Ergebnisse gezeitigt haben wie die mit höher organisierten Kleinlebewesen ausgeführten, so ist es wohl gestattet, dieselben zusammenfassend darzustellen, wobei aber nur die allgemeinen Gesichtspunkte hier Platz finden sollen, Details aber nur dann gebracht werden sollen, wenn sie zur Erläuterung der ersteren unumgänglich notwendig sind.

Je nach der Natur der betreffenden Mikroorganismen, je nach ihrem anatomischen Bau können nun die an ihnen zur Beobachtung kommenden, unter dem Einfluss des Lichtes auftretenden Bewegungsphänomene ihren Zellinhalt betreffen, oder aber sich in Formveränderungen äussern, oder endlich in Ortsveränderungen bestehen. Manche mehrzellige Algen zeigen z. B. bei der Belichtung Lageveränderungen der Protoplasma-körner und Chlorophyllkörner, welche den Pigmentverschiebungen in gewissen tierischen Zellen (Retinazellen) vollkommen analog sind. Nach Stahl (2) wird ferner die Richtung, in welcher die Kernteilung der Equisetumsporen

erfolgt, in der Weise durch die Einwirkung des Lichtes beeinflusst, dass die beiden Tochterkerne in die Strahlenrichtung zu liegen kommen.

Formveränderungen können natürlich nur an solchen Mikroorganismen beobachtet werden, deren Protoplasma durch keine starke Membran nach aussen abgeschlossen wird; sie werden also vor allem an amöboiden Zellen zu finden sein. So hat Engelmann (3) bei *Pelomyxa palustris*, welche sich im Dunkeln lebhaft bewegt, durch plötzliche Belichtung diese amöboiden Bewegungen zum Stillstand bringen können und gesehen, wie dieser Protist sich sofort zu kugelförmiger Gestalt zusammenzog. Nach einigen Minuten nimmt die Zelle dann wieder ihre gewöhnlichen amöboiden Bewegungen auf, so dass es sich bei dieser Formänderung lediglich um eine durch den plötzlichen Wechsel der Lichtintensität hervorgerufene „Schreckbewegung“ handelt.

Am genauesten sind jedoch jene durch das Licht hervorgerufenen Bewegungsphänomene studiert worden, welche in einer Änderung der Geschwindigkeit und der Richtung der Lokomotionsvorgänge bestehen. Diese Lichtwirkungen können nun einen sehr verschiedenen Typus aufweisen.

Einer der häufigsten ist dadurch charakterisiert, dass sich die betreffenden Kleinlebewesen in der Richtung der Strahlen bewegen, und zwar entweder der Lichtquelle sich nähernd oder sich von derselben entfernend. Strassburger (4) hat die Form der Bewegungen als Phototaxis bezeichnet, und spricht von positiver Phototaxis, wenn die Mikroorganismen von der Lichtquelle angezogen werden, von negativer, wenn das Gegenteil stattfindet. Zu bemerken ist dabei, dass, wie bei allen anderen die Bewegungen der Mikroben beeinflussenden Reizen, auch hier die Richtung der Bewegung wesentlich durch die Intensität des Reizes bestimmt wird, derart, dass bei einer bestimmten Lichtstärke — die für die verschiedenen Arten sehr verschieden sein kann — positive Phototaxis eintritt, welche jedoch in negative übergeht, sowie die Lichtintensität eine gewisse Grenze überschreitet. „Wird z. B. eine Glasschale mit Wasser, in dem sich lichtempfindliche Schwärmsporen dieser oder jener Algenart befinden, in diffusem Tageslicht angebracht, so hat das Wasser eine recht gleichmässig grüne Farbe, indem die Schwärmsporen ohne sichtliche Beeinflussung ihrer Bewegungen vom Lichte, in allen Richtungen umherschwimmen. Stellt man die Schale in den Hintergrund eines Zimmers, wo die Belichtung schwach ist, so werden sie alle gegen die am besten belichtete Seite eilen und umgekehrt werden sie in direktem Sonnenlicht dem Licht zu entfliehen suchen.“ (Busck.)

Ein anderer Typus der Bewegungsänderung, welcher als Polarität bezeichnet wird und bei manchen einzelligen Algen zur Beobachtung kommt,

besteht darin, dass sich dieselben mit ihrer Längsachse in der Richtung der Strahlen einstellen und mit dieser ihre Lage verändern.

Eine Änderung der Bewegungsrichtung kann auch als Schreckreaktion auf plötzliche Intensitätsschwankungen des Lichtes erfolgen, wie dies z. B. Engelmann (5) bei *Bact. photometricum* beobachtet hat. Während die Einzelindividuen bei gewöhnlicher Beleuchtung in einem Tropfen Wasser ruhig umherschwammen, fuhren dieselben bei plötzlicher Beschattung des Gesichtsfeldes sofort in der entgegengesetzten Richtung zurück, bleiben dann unter lebhafter Rotation um ihre Längsachse kurze Zeit hindurch stehen, um schliesslich wieder ihre ursprüngliche Bewegungsrichtung aufzunehmen. Allmählicher Übergang von heller Beleuchtung zu vollständigem Dunkel war dagegen vollkommen wirkungslos, ebenso brüske Steigerung der Lichtintensität.

Wie die Richtung der Bewegung, so hängt auch deren Intensität häufig von der Stärke der Beleuchtung ab. Vollkommene Dunkelheit sowie sehr grelles Licht erzeugen nicht selten einen Starrezustand (Dunkelstarre und Lichtstarre) bei den Mikroorganismen, während nur mittlere Lichtintensitäten lebhafte Bewegungen hervorrufen.

Auch die Wellenlänge des einfallenden Lichtes ist für die Art der eintretenden Wirkung oft von ausschlaggebender Bedeutung. Meist sind es die stark brechbaren, gegen das violette Ende des Spektrums hin gelegenen Strahlen, welche die intensivste Wirkung auf die Beweglichkeit der Mikroorganismen ausüben, während die rotgelben Strahlen oft wie Dunkelheit wirken.

Einfluss des Lichtes auf die Farbstoffproduktion der Bakterien.

Die bei den Bakterien zur Entwicklung gelangenden Farbstoffe besitzen eine sehr verschiedene biologische Dignität. Nur bei wenigen Arten, wie bei den Purpurbakterien, kommt dem innerhalb des Protoplasmas gelegenen Farbstoff eine ähnliche wichtige Rolle zu, wie dem Chlorophyll der höheren Pflanzen. Bei den meisten anderen Bakterien, welche Farbstoffe produzieren, sind die letzteren entweder biologisch vollkommen ohne Bedeutung oder wenigstens insofern für das Leben der Mikroorganismen wertlos, als sie sicher nichts mit der Assimilation der Kohlensäure und Ausscheidung des Sauerstoffs zu tun haben.

Die meisten chromoparen Bakterien erzeugen ihren Farbstoff am besten im Dunkeln, während mässige Belichtung, welche das Wachstum der Mikroben an sich noch nicht zu beeinträchtigen vermag, häufig die Farbstoffbildung vollkommen unterdrückt. Auch hier sind die kurzwelligen, stark brechbaren Strahlen die weitaus wirksamsten, rotes Licht dagegen pflegt, wie Dunkelheit, ohne Einfluss auf die Farbstoffproduktion zu sein. Allerdings gilt auch diese Regel nicht ohne Ausnahme, da z. B. Prove (6) einen Mikrokokkus gezüchtet hat, der im Dunkeln farblos, im Licht hingegen in schwefelgelben Kolonien wächst.

Dass das Ausbleiben der Farbstoffproduktion bei der Einwirkung des Lichtes nicht etwa auf den photochemischen Veränderungen des Nährsubstrates beruht, geht daraus hervor, dass die Kulturen z. B. von *Bact. prodigios.* sich nachträglich noch rot färben, wenn man sie aus dem Licht ins Dunkle setzt. Da jedoch bereits im Dunkeln rot gefärbte *Prodigiosus*-kulturen sich über kurz oder lang entfärben, wenn man sie in das direkte oder diffuse Sonnenlicht bringt, so meint Busck, dass neben einer tatsächlich verminderten Neubildung des Farbstoffs noch eine andere Möglichkeit vorliege, um das farblose Wachstum in hellem Lichte zu erklären: die Möglichkeit nämlich, dass die Mikroorganismen zwar beständig Farbstoff neu erzeugen, dass dieser aber sofort durch die Wirkung des Lichtes zerstört und gebleicht werde.

Von besonderem Interesse sind nun die experimentellen Untersuchungen von Engelmann (7) und Gaidukow (8) ber den Einfluss monochromatischen Lichtes auf die Farbstoffbildung gewisser Oszillarineen. Bei langdauernder Züchtung in einfarbigem Licht stellte sich nämlich bei diesen Pflanzenzellen eine höchst zweckmässige Anpassung ein derart, dass sie die Komplementärfarbe der Strahlen annahmen, mit welchen sie belichtet wurden. So waren die ursprünglich violetten Kulturen von *Oscill. sancta* nach zwei Monaten

in rotem Licht	grün
„ gelbem „	blaugrün
„ grünem „	rot
„ blauem „	braungelb

geworden, hatten also jene Farbe angenommen, welche die belichtende Strahlengattung am stärksten absorbiert. In ganz analoger Weise hatte Engelmann bereits vor Jahren die braune oder rote Färbung, welche die meisten Tiefseealgen und -tange aufweisen, damit erklärt, dass in die Tiefe des Meeres vorwiegend blaue und grüne Strahlen dringen, an welche eine „komplementäre chromatische Adaptation“ stattgefunden habe.

Nach Gaidukows Versuchen hält sich die künstlich erzeugte Farbveränderung auch dann noch, wenn die Algen in gewöhnlichem Licht weitergezüchtet werden.

Die bakteriziden Wirkungen des Lichtes.

Dass dem Lichte bei geeigneter Intensität bakterienfeindliche Eigenschaften zukommen, welche nicht auf die Wirkung der Wärmestrahlen zurückzuführen sind, ist eine seit langem bekannte Tatsache. Schon die grundlegende Arbeit von Downes und Blunt (9) hatte ferner zur Evidenz erwiesen, dass die kurzwelligen Strahlen, welche die geringste Wärmeenergie repräsentieren, in dieser Beziehung die wirksamsten sind, dass dagegen die roten Strahlen nur einen geringen Einfluss auf die Entwicklung der

Mikroorganismen auszuüben imstande sind, und dass die im Spektrum zwischen diesen beiden Extremen liegenden Strahlengattungen eine mittlere Wirksamkeit entfalten. Die Methodik dieser beiden Forscher war die, dass sie kleine mit geimpfter Nährflüssigkeit gefüllte Reagenzgläser in verschieden gefärbte Glasschachteln einbrachten und so der Einwirkung des Sonnenlichtes aussetzten. Etwas anders verfuhr, wenn auch mit analogem Ergebnisse, Marshall Ward (10), welcher die Strahlen einer elektrischen Bogenlampe durch ein Quarzprisma zerlegte und das so entstandene Spektrum auf einer geimpften Agarplatte auffing, die dann, nach erfolgter Belichtung in den dunklen Thermostaten gebracht wurde. Dort konnten die am Leben gebliebenen Keime sich zu Kolonien weiter entwickeln, während jene Partien der Agarplatte, welche den wirksamsten Lichtstrahlen ausgesetzt waren, vollkommen steril blieben.

Es hat sich nun noch eine grosse Anzahl von anderen Forschern mit der Frage beschäftigt, welche Wirksamkeit den verschiedenen Partien des Spektrums zukommt. Aus Gründen, welche z. T. aus dem folgenden klar werden dürften, haben sich jedoch bei diesen Versuchen oft recht widersprechende Resultate ergeben, und Busck hat diese letzteren in einer übersichtlichen Tabelle zusammengestellt, welche interessant genug ist, um an dieser Stelle reproduziert zu werden.

Forscher:	Ultra violett	Violett	Blau	Grün	Gelb	Orange	Rot
Downes u. Blunt (1877)		+	+	+	+	+	+
Fatigati (1879)		0		+			
Arloing (1885)		0	0	0	0	0	0
Lubbert (1886)		0	0	0	0	0	0
Janowski (1890)		+	+	+	0	0	0
Santorì (1890)		0					0
Raspe (1891)		0	+	0	+		0
Geislar (1892)	+	+	+	+	+	+	0
Kotljär (1892)		+					+
Chmielewski (1892)	+	+	+	+	+	+	+
Buchner (1893)	0	+	+	+		0	0
Ledoud-Lebard (1893)	+	+	+	0	0	0	0
Marshall Ward (1893)	+	+	+	+	+	+	+
Dieudonné (1894)	+	+	+	+	0	0	0
d'Arsenval u. Charrin (1894)	+	+	+	+	0	0	0
Billings u. Peckham (1895)		+	+	0	0	0	0
Kruse (1895)		+	+	+	+	+	+
Beck u. Schultz (1896)		0	0	0	0	0	0
Finsen (1897)	+						
Bie (1899)	+	+	+	+	+	+	+
Tomaschefski (1902)	+	0	0	0	0	0	0

+ = bakterizide bzw. wachstumshemmende Wirkung.

0 = Fehlen der Wirkung.

Diese grossen Differenzen in den Versuchsergebnissen der verschiedenen Autoren veranlasste Busck, die Bedingungen unter denen solche Experimente anzustellen sind, näher zu präzisieren, und er gelangte auf diesem Wege dazu, die folgenden Forderungen aufzustellen:

1. Da die verschiedenen Arten von Mikroorganismen mit sehr ungleicher Widerstandsfähigkeit gegenüber schädlichen Einwirkungen begabt sind, so ist es notwendig, einmal stets mit Reinkulturen der betreffenden Spezies zu arbeiten, und dann

2. nur solche Versuchsergebnisse miteinander zu vergleichen, welche sich auf dieselbe Bakterienart beziehen.

3. Da die Sporen bei weitem resistenter sind als die vegetativen Formen der Bakterien, so ist es nötig entweder mit solchen Arten zu arbeiten, welche überhaupt keine Sporen zu bilden vermögen, oder die Sporenbildung wenigstens während der Belichtungsversuche zu verhindern.

4. Das Nährsubstrat soll für die betreffenden Mikroorganismen ein möglichst günstiges sein.

5. Eine Erwärmung der Kulturen muss durch geeignete Kühlung verhindert werden, wenn die reine Strahlenwirkung zutage treten soll. Auch muss die Temperatur während der ganzen Versuchreihe konstant erhalten werden, da Versuche von Santori (11) Kruse, (12) und Bang (13) gezeigt haben, dass die keimtötende Wirkung des Lichtes bei höherer Temperatur grösser ist als bei niederer.

6. Es ist ferner von Bedeutung, ob die Belichtung der Bakterien im feuchten oder im trockenen Zustande stattfindet.

7. Die Bakterien sollen so direkt als möglich der Wirkung der Lichtstrahlen ausgesetzt werden. Sind dieselben in eine dicke Schicht des Nährmediums eingeschlossen, so wird von den Lichtstrahlen ein mehr oder minder beträchtliche Teil absorbiert, ehe derselbe zur Wirkung gelangt, und das Nährsubstrat wird somit wie ein Lichtfilter wirken. Dazu kommt noch, dass die gewöhnlich zur Aufnahme der Kulturflüssigkeiten verwendeten runden Reagenzgläser, Flaschen und Kolben vermöge der Krümmung ihrer Wandungen wie Linsen wirken und das Licht in gewissen Brennpunkten konzentrieren, während die Seitenpartien fast kein Licht enthalten. Durch Vereinigung dieser beiden, die Gleichmässigkeit der Lichtwirkung im Innern des Kulturmediums beeinträchtigenden Faktoren kann sicher eine Reihe von trügerischen Versuchsergebnissen entstehen, welche nur zu vermeiden sind, wenn man nur dünne Schichten des Nährsubstrates mit planparallelen Wandungen verwendet.

8. Von grösster Bedeutung ist naturgemäss die Intensität der einwirken-

den Lichtstrahlen. Auch relativ wenig wirksame Strahlengattungen vermögen Mikroorganismen abzutöten, wenn sie nur die entsprechende Intensität besitzen. Bestimmung der Lichtstärke auf photometrischem Wege ist daher bei exakten Versuchen über die Wirksamkeit verschiedenfarbiger Strahlen unerlässlich.

Die eingehendsten Experimente über die relative Wirksamkeit der einzelnen Partien des Spektrums unter Einhaltung aller notwendigen Kautelen hat Bie, ein Schüler Finsens, angestellt. Als Lichtquelle diente ihm eine elektrische Kohlenbogenlampe von 35 Ampère und 45 Volt, welche eine Stärke von etwa 6000 Normalkerzen besass, und deren Strahlen durch verschiedenfarbige Lösungen filtriert wurden, nachdem sie mittelst eines Finsenschen Apparates mit Glaslinsen konzentriert worden waren. Die austretenden Strahlen wirkten dann auf frisch angelegte Agarplatten von *Bact. prodigiosum* ein.

Nachstehende Tabelle, welche die Wirksamkeit der verschiedenen Strahlengattungen, bzw. verschiedener Spektralabschnitte gemessen durch den reziproken Wert ihrer Einwirkungsdauer angibt, enthält die wesentlichen Ergebnisse der interessanten Versuche von Bie. Jeder dieser Spektralabschnitte beginnt im sichtbaren Rot und erstreckt sich verschieden weit in der Richtung gegen das ultraviolette Ende zu. Durch Subtraktion lässt sich dann aus diesen Zahlen in einfacher Weise die Wirksamkeit jeder einzelnen, im Innern des Spektrums gelegenen Strahlenpartie berechnen, was in der kleinen Anhangstabelle geschehen ist.

T a b e l l e.

Filterflüssigkeit	Spektralabschnitt	Farbinhalt dieses Abschnitts	Wachstumshemmende Wirkung	Bakterizide Wirkung
Destilliertes Wasser	von 760 bis 350—300 $\mu\mu$	alle Bestandteile des Spektrums	360	17 $\frac{1}{2}$
1 $\frac{1}{2}$ proz. Chininsulf.-Lösung	von 760 bis 418 $\mu\mu$	rot, orange, gelb, grün, blau, etwas violett; 426—418 $\mu\mu$ stark	120	33 $\frac{3}{4}$
5 proz. Nickelsulfatlösung	von 760 bis 418 $\mu\mu$	wie oben; nur 426—418 $\mu\mu$ schwach	30	12 $\frac{1}{2}$
1 $\frac{1}{2}$ proz. Kaliummonochromatlösung	von 760 bis 499 $\mu\mu$	rot, orange, gelb und fast das ganze Grün	15	11 $\frac{1}{4}$
1 $\frac{1}{2}$ proz. Kaliumbichromatlösung	von 760 bis 541 $\mu\mu$	rot, orange und fast das ganze Gelb	5	5
$\frac{1}{2}$ proz. Fuchsinlösung	von 760 bis 656 $\mu\mu$	rot	1	—

Anhangstabelle.

Spektralabschnitt	Farbe	Wachstumshemmende Wirkung	Bakterizide Wirkung
von 760 bis 656 $\mu\mu$	rot	1	—
von 656 bis 541 $\mu\mu$	orange und gelb	4	—
von 541 bis 499 $\mu\mu$	grün	10	6 $\frac{1}{4}$
von 499 bis 418 $\mu\mu$	blau und etwas violett	105	22 $\frac{1}{2}$
von 418 bis 300 $\mu\mu$	violett	240	ca. 44

Aus beiden Zusammenstellungen, besonders aber aus der Anhangstabelle ergibt sich mit grosser Deutlichkeit, dass die Wirksamkeit der sichtbaren Strahlen gegen das stärker brechbare Ende des Spektrums zu ganz bedeutend zunimmt. Noch beträchtlicher ist jedoch die Wirkung, welche von den ultravioletten Strahlen ausgeht. Nach besonderen Versuchen von Bie ist dieselbe nämlich für einen Abschnitt, dessen Wellenlänge zwischen 200 und 285 liegt, etwa 10—12 mal so gross, als für das ganze übrige Spektrum, das von 760, also vom Rot, bis zu 295, zum Beginn des Ultraviolett reicht.

Nur in einer Beziehung lassen diese schönen Experimente einen Einwand zu, darin nämlich, dass die Verwendung filtrierter Medien insofern unvorteilhaft ist, als es schwer fällt, genau zu ermitteln, in wie hohem Grade die einzelnen Strahlengattungen bei ihrem Durchgang durch die Lichtfilter abgeschwächt werden. Denn niemals gehen die Lichtstrahlen durch derartige Medien vollkommen ungeschmälert hindurch, sondern stets wird von allen ein, wenn auch nur minimaler Anteil derselben absorbiert werden. Bang (15) hat daher, um die hierdurch bewirkte Ungenauigkeit zu beheben, und um die Experimente von Bie auch nach dieser Richtung hin zu vervollständigen, das Bogenlicht nicht durch gefärbte Filter passieren lassen, sondern es durch ein Quarzprisma gebrochen, und die einzelnen Partien des Spektrums, die noch durch eine Quarzlinse konzentriert wurden, gesondert auf die Mikroorganismen einwirken lassen. Dabei ergab sich, dass die ultravioletten Strahlen mit einer Wellenlänge von 200—300 die Bakterien 3000—4000 mal schneller abzutöten vermochten als die blauen Strahlen.

Zum Teil muss diese enorme Wirksamkeit der stärker brechbaren Strahlen wohl darauf zurück zu führen sein, dass dieselben durch das Protoplasma der Bakterien in weit höherem Grade absorbiert werden, als die gegen das rote Ende des Spektrums zu gelegenen, weniger brechbaren. Offenbar verhält sich in dieser Beziehung die lebende Substanz der Mikroorganismen

ganz ähnlich wie die tierischen Gewebe, welche ja ebenfalls die ultravioletten Strahlen so energisch absorbieren, dass dieselben nicht tiefer als 0,2–0,3 mm eindringen, während allerdings die blauvioletten Strahlen eine weit grössere Penetrationsfähigkeit besitzen und selbst durch 4 mm dicke Hautschichten hindurch noch eine deutlich abschwächende Wirkung auf die Bakterien entfalten.

Es ist von vornherein zu erwarten gewesen und in der Tat auch durch besondere Versuche von A. Laren (Reyn) (16) bestätigt worden, dass die verschiedenen Bakterienarten dem Lichte gegenüber sehr verschieden grosse Widerstandsfähigkeit besitzen.

So wurde:

Bac. typhi muris	in 60 Minuten
Bac. coli commune	} in 45 Minuten
Bac. typhi	
Staphyl. pyog. citreus	
Staphyl. pyog. alb.	
Staphyl. pyog. aureus	} in 35 Minuten
B. pyocyan.	
B. cyanogenes	in 14 Minuten
	in 15 Minuten

abgetötet.

Sporen sind dagegen, wie u. a. Jansen (17) gefunden hat, bedeutend widerstandsfähiger gegen die Lichtwirkung, und zwar etwa 5–6mal so sehr, als die vegetativen Formen. Im Moment der Keimung dagegen nimmt deren Resistenz merklich ab, auch wenn an ihnen mikroskopisch noch keinerlei Veränderungen zu sehen sind.

Interessant ist die Beobachtung von Bie, dass in geringem Masse eine Gewöhnung der Bakterien an die Lichtwirkung eintreten kann, wenn man dieselben entweder längere Zeit in schwachem Licht stehen lässt, oder wenn man eine Reihe von Generationen täglich einer nur wenige Sekunden andauernden Bestrahlung mit konzentriertem elektrischem Licht aussetzt. Busck hat jedoch, bei etwas anderer Versuchsanordnung, keinen Unterschied zwischen derartig bestrahlten und den im Dunkeln aufbewahrten Kulturen finden können, so dass eine Gewöhnung jedenfalls nur innerhalb sehr enger Grenzen stattzufinden scheint.

Es erübrigt nun noch, zu erörtern, ob die mannigfaltigen keimwidrigen Eigenschaften des Lichts auf einer direkten Einwirkung beruhen, welche ihren Angriffspunkt im Bakterienprotoplasma besitzt, oder ob es sich hierbei um Zersetzungs Vorgänge im Nährsubstrate handelt, durch welche bakterizide Stoffe erzeugt werden.

Dass in der Tat das Nährsubstrat, in welchem sich die Bakterien befinden, unter dem Einfluss des Lichtes ungünstige Veränderungen erleiden kann, welche es zum Beispiel für die Auskeimung von Anthraxsporen unge-

eignet machen, hat bereits Roux (18) gezeigt, und eine grosse Zahl von Forschern hat diese Beobachtungen bestätigen können. Richardson (19) und besonders Dieudonné konnten dann den Nachweis führen, dass in vielen Kulturmedien bei der Belichtung eine Substanz von bakterizider Wirkung entsteht, nämlich Wasserstoffsuperoxyd, sie kamen auf diesem Wege zu der Anschauung, dass ein nicht unbeträchtlicher Anteil der Schädigungen, welche die Mikroorganismen durch die Lichtstrahlen erleiden, auf diesen Stoff zurückzuführen sei. Bie (21), welcher diese Frage vor kurzem einer erneuten und gründlichen Untersuchung unterzog, kam im wesentlichen zu ganz analogen Resultaten. Nach seinen Experimenten wird Wasserstoffsuperoxyd gebildet bei Bestrahlung von Fleischbrühe (mit $\frac{1}{2}$ % NaCl), Bouillon, Peptonlösung oder Urin, hingegen nicht bei Belichtung von destilliertem Wasser, von Peptonlösung, die milchsaures Natron enthält, von Uschinskys Flüssigkeit, Pferdeserum, von Lösungen von Chlorammon, oxalsaurem Ammon, Traubenzucker und Rohrzucker. Wasserstoffsuperoxyd wird somit nur in Flüssigkeiten gebildet, welche zusammengesetzte organische Stickstoffverbindungen enthalten, reduzierende Stoffe wie milchsaures Natron verhindern dagegen seine Entstehung. Ebenso kann man die Bildung von Wasserstoffsuperoxyd unmöglich machen, wenn man den Sauerstoff aus einer Peptonlösung auf andere Weise vertreibt. Die Menge des gebildeten Wasserstoffsuperoxyds hängt von der Lichtstärke und der Beschaffenheit der Lösung ab. Am intensivsten sind bei seiner Entstehung beteiligt die „chemischen“ Strahlen; da jedoch die am äussersten Ende des Spektrums gelegenen ultravioletten Strahlen schon durch die Glaswände des belichteten Gefässes ausserordentlich stark absorbiert werden, so tragen dieselben nur sehr wenig zu seiner Entstehung bei. Bei längerem Stehen verschwindet das Wasserstoffsuperoxyd wieder aus der bestrahlten Bouillon.

Trotzdem nun aber Bie, wie man sieht, die Entstehung einer bakterienfeindlichen Substanz in den belichteten Nährsubstraten vollkommen bestätigen konnte, gelangte er dennoch zu der Auffassung, dass dieser bei der bakteriziden Wirkung des Lichtes nicht die Hauptrolle zukommen könne, und zwar auf Grund der Beobachtung, dass die Mikroorganismen in destilliertem Wasser oder in Traubenzuckerlösung viel rascher durch das Licht abgetötet werden als in Bouillon oder Peptonlösung, obwohl, wie wir gesehen haben, in den erstgenannten beiden Flüssigkeiten gar kein Wasserstoffsuperoxyd entsteht. Dieses letztere kann somit nicht das eigentlich wirksame Agens der Belichtung sein, sondern man wird wohl annehmen müssen, dass die Strahlen einen direkten Einfluss auf das Bakterienprotoplasma ausüben. — Dass es sich bei dieser direkten Wirkung nicht um einfache Oxydationsvorgänge handeln kann, hat Bie dadurch bewiesen, dass er die bakterizide Wirkung auch bei vollkommener Abwesenheit von Sauerstoff, ja von sauerstoffliefernden Substanzen erzielen

konnte. Allerdings war hierzu die Anwesenheit der äussersten ultravioletten Strahlen, die nur Bergkristall, nicht aber Glas zu passieren vermögen, erforderlich. Je weniger diese chemischen Strahlen jedoch auf die Bakterien einwirkten, desto mehr schien der bakterizide Effekt von der Anwesenheit des Sauerstoffs abhängig zu sein. Welcher Art jedoch die im Protoplasma durch die Belichtung hervorgerufenen Schädigungen sind, darüber ist bis jetzt noch nichts Sicheres bekannt geworden.

Sensibilisation.

Die von der photographischen Technik her bekannte Tatsache, dass gewisse Stoffe die Fähigkeit besitzen, die gewöhnlichen Bromsilbergelatineplatten, welche für rotes und gelbes Licht nur sehr wenig empfindlich sind, auch für diese Strahlengattungen zu sensibilisieren, hat die Fragestellung nahegelegt, ob nicht auch bei gewissen licht-biologischen Phänomenen derartige Sensibilisatoren eine Rolle spielen. Besonders waren es Tappeiner (22), Raab (23) und Jakobsohn (24) u. a., welche sich dem Studium der sensibilisierenden „photodynamischen“ Wirkung gewisser fluoreszierender Stoffe zugewendet haben, und hierbei sehr interessante Tatsachen feststellen konnten. Es zeigte sich nämlich, dass das Licht bei Gegenwart von Akridin, Phenylakridin, Eosin und Chinin in Verdünnungen, welche für sich allein (im Dunkeln) entweder gar nicht oder doch nur sehr wenig giftig sind, einen stark schädigenden Einfluss auf Paramäzien ausübt. So starben Paramäzien, die mit 1 : 20000 Akridinlösung versetzt wurden, im Sonnenlicht binnen 6 Minuten, im zerstreuten Tageslicht binnen 60 Minuten, während sie im Dunkeln noch nach 100 Stunden am Leben waren. Direktes Sonnenlicht ohne Gegenwart von Akridin wurde ebenfalls durch viele Stunden ohne merkliche Schädigung vertragen. — Ähnliche Wirkungen zeigten auch Lösungen von Chinolinrot und Harmalin; hingegen wirken die nicht fluoreszierenden Fuchsin- und Kristallviolettlösungen nicht sensibilisierend. Tappeiner ist daher der Ansicht, dass die photodynamischen Eigenschaften der genannten Stoffe mit ihrer Fähigkeit zu fluoreszieren, in genetischem Zusammenhang stehen, wobei die Noxe jedoch nicht in dem Fluoreszenzlicht an sich, sondern vielmehr in dem Vorgang der Fluoreszenzenerregung zu sehen wäre. Am wirksamsten sind dabei stets jene Strahlen, welche die stärkste Fluoreszenz erregen; so sind bei Verwendung von Eosin z. B. die grünen Strahlen aktiver als selbst die ultravioletten, da sie die Fluoreszenz des Eosins am intensivsten zu erregen imstande sind.

Werden die sensibilisierenden Flüssigkeiten zuerst belichtet und dann erst im Dunkeln mit den Infusorien zusammengebracht, so tritt nach Raab keine Steigerung ihrer Giftigkeit ein, ein Beweis, dass bei der Einwirkung des Lichtes nicht etwa toxische Zersetzungsprodukte gebildet werden. Bemerkte sei jedoch, dass Ledoux-Lebard (25) in dieser Beziehung zu anderen

Resultaten gelangt ist und die Entstehung giftiger Substanzen aus dem Eosin unter dem Einflusse der wirksamen Strahlen behauptet.

Auch in Finsens Laboratorium wurde die eigentümliche Wirkung der sensibilisierenden Substanzen näher studiert, und zwar durch Dreyer (26), welcher mit dem in der Photographie vielgebrauchten Erythrosin arbeitete. Er prüfte die Wirkung sowohl auf Infusorien (*Nassula*) als auf *Bact. prodigios.*, welche mit dem konzentrierten Licht einer elektrischen Bogenlampe von 20 Ampères und 50 Volt belichtet wurden. Die Ergebnisse sind in folgenden beiden Tabellen zusammengestellt.

Filter	Tötungszeit für <i>Nassula</i>	
	Sensibilisiert	Normal
Bergkristall	10 Sekunden	100 Sekunden
Klares Glas	10 „	9 Minuten
5% Nickelsulfat	10 „	13 „
Blaues Glas	25 „	14 „
3% Kupfersulfat	50 „	20 „
5% Kaliummonochromat	10 „	70 „
5% Kaliumbichromat	10 „	110 „

Filter	Tötungszeit für <i>B. prodigiosus</i>	
	Sensibilisiert	Normal
Bergkristall	80 Sekunden	80 Sekunden
Klares Glas	10 Minuten	10 Minuten
5% Nickelsulfat	10 „	35 „
Blaues Glas	10 „	20 „
3% Kupfersulfat	12 „	35 „
5% Kaliummonochromat	15 „	über 4 Stunden
5% Kaliumbichromat	25 „	„ 9 „

Aus denselben geht hervor, welche bedeutende Wirksamkeit die durch ein Kaliumbichromatfilter passierenden gelben und grünen Lichtstrahlen durch die Sensibilisierung erlangen.

Nach Dreyers Untersuchungen ist im Gegensatz zu den Anschauungen von Tappeiner und Raab die Fluoreszenz der sensibilisierenden Stoffe nicht das Entscheidende für ihre Wirkung, denn es gibt Stoffe, welche trotz starker Fluoreszenz nur schwach oder gar nicht sensibilisieren, wie Äskulin und Fluoreszin, und andererseits gibt es Stoffe, die, wie das Zyanin, nicht fluoreszieren, und dennoch sensibilisierende Wirkungen entfalten. Ebenso wenig ist die Absorptionsfähigkeit der sensibilisierenden Stoffe an und für sich von ausschlaggebender Bedeutung; dennoch muss aber den genannten beiden Faktoren eine wichtige Rolle bei dem Zustandekommen der Sensibilisierung zugeschrieben werden.

Eine Bildung toxischer Stoffe bei der Belichtung der Sensibilisatoren hält auch Dreyer nach seinen Versuchen für ausgeschlossen, ja er konnte sogar für das Erythrosin den Nachweis erbringen, dass nach 10 Minuten langer Lichteinwirkung deren sensibilisierende Fähigkeit wesentlich geschwächt erscheint. Wenn somit auch das Wesen der Sensibilisierungsphänomene derzeit noch nicht aufgeklärt erscheint, so kann man doch mit Sicherheit annehmen, dass es sich hierbei nicht einfach um die Wirkung toxischer Zersetzungsprodukte dieser Stoffe handeln kann, sondern um besondere Umsetzungsvorgänge der absorbierten Lichtenergie, als deren Ausdruck in vielen Fällen eben die Fluoreszenz anzusehen ist.

Tappeiner und Jodlbauer (27) haben nun in weiteren Untersuchungen den Nachweis erbracht, dass die früher geschilderten „photodynamischen“ Wirkungen, die biologische Sensibilisierung, nicht auf Sensibilisation im gewöhnlichen photographischen Sinne zurückzuführen sein können, denn eine Reihe von Stoffen, welche, wie das Alizarinblausulfit, Diazonschwarz, Glyzinrot, Nigrosin, Äthylrot und Kristallviolett zu den wirksamsten Sensibilisatoren gehören, liess bei der Belichtung gar keine photodynamische schädigende Wirkung auf Paramäzien erkennen. Auf Grund ihrer umfassenden Experimente sind die genannten beiden Forscher zu folgenden Schlüssen gelangt, welche den wesentlichen Stand dieser interessanten Frage resümieren:

1. Die photodynamische Wirkung ist eine Absorptionerscheinung, denn sie bleibt aus, wenn die Strahlen, welche die betreffende Substanz absorbiert, vorher abfiltriert werden, sie kommt hingegen in nahezu unveränderter Stärke zustande, wenn diese Strahlen zugelassen, alle anderen aber abgehalten werden.
2. Sie ist indes kein einfacher Absorptionsvorgang, denn von 32 lediglich absorbierenden (nicht fluoreszierenden) Substanzen (Azofarbstoffe, Anilinfarbstoffe etc.) zeigte sie kein einziger.
3. Sie beruht nicht auf Sensibilisierung, denn 6 der besten Sensibilisatoren geben sie nicht.
4. Sie wurde bisher nur an fluoreszierenden Substanzen beobachtet. Da die Untersuchung sich bereits über eine grosse Anzahl (85) von fluoreszierenden und nicht fluoreszierenden Stoffen erstreckt, ist die Wahrscheinlichkeit ihres Zusammenhangs mit der Fluoreszenz eine sehr grosse.
5. In einer Gruppe chemisch sich nahestehender fluoreszierender Substanzen ist in der Regel die photodynamische Wirkung um so grösser, je geringer die Fluoreszenzhelligkeit ist. In der Fluoreszeireihe nimmt z. B. die photodynamische Wirkung für Paramäzien vom 11- bis 170-fachen zu, die Fluoreszenzhelligkeit nimmt dagegen in folgender Reihenfolge ab: Fluoreszeïn, Tetrochlorfluoreszeïn, Eosin, Erythrosin, Tetra-

chlor-, Tetraiodfluoreszeïn (Rose bengale). Sowie aber die Fluoreszenz ganz erloschen ist, wie im Tetranitrofluoreszeïn, Phenolphthaleïn und Hydrochinonpbthaleïn, hat auch die photodynamische Wirkung ihr Ende erreicht.

6. Das Wirksame ist nicht das ausgegebene Fluoreszenzlicht, auch nicht die chemische Zersetzung der photodynamischen Substanzen durch das Licht. Der Vorgang ist vielmehr mit der Erregung der Fluoreszenz als solcher verknüpft.
7. Eine Erklärung der photodynamischen Wirkungen ist vorerst noch nicht zu geben, zumal auch die physikalische Seite der Fluoreszenzerscheinungen theoretisch noch nicht geklärt ist. Anzunehmen ist jedenfalls, dass der Vorgang auf der Umwandlung eines Teiles der absorbierten und nicht wieder als Fluoreszenzlicht ausgestrahlten Energie in chemische beruht, wenn auch vielleicht nur in Form einer Beschleunigung eines unter gewöhnlichen Verhältnissen sehr langsam ablaufenden chemischen Prozesses.

Nicht unwichtig ist schliesslich die von Lebard und auch von Tapeiner und Jodlbauer gemachte Beobachtung, dass die Gegenwart geringer Mengen von Sauerstoff für das Eintreten der photodynamischen Wirkungen erforderlich ist, und dass sich bei der Belichtung in photodynamischen Lösungen aktiver Sauerstoff bildet.

Wirkung der Röntgenstrahlen und Radiumstrahlen.

Eine Anzahl von Forschern, darunter Mink (28), Beck und Schultz (29), Berton (30), Sabrazès und Rivière hat sich vergeblich bemüht, durch langdauernde Einwirkung von Röntgenstrahlen auf Mikroorganismen irgend einen schädigenden Einfluss auf dieselben auszuüben. Weder in der Wachstumsenergie noch in der Farbstoffproduktion der verwendeten Arten liess sich irgend eine Abweichung von der Norm konstatieren, selbst wenn die Bestrahlung 16, 32, ja 64 Stunden andauerte. Bessere Resultate hatte dagegen Rieder (32) bei seinen sorgfältigen Versuchen. Die zu bestrahlenden Kulturen pathogener Mikroorganismen — Cholera vibrionen, *Bact. coli*, *Staphylococc. aureus*, *Streptococc. pyogenes*, Diphtheriebazillen, Milzbrandbazillen — wurden in Petrischalen 10 cm von der Antikathode entfernt angebracht, und zwar, da das Glas Röntgenstrahlen in hohem Grade absorbiert, mit abgehobenem Deckel. Das zur Erzeugung der Strahlen dienende Induktorium hatte 30 cm Funkenlänge, die Zahl der Unterbrechungen betrug 300 pro Minute, die Dauer der Bestrahlung 1–3 Stunden; das Zentrum der Schalen war durch eine Bleiplatte geschützt, um die bestrahlten mit den nicht bestrahlten Partien vergleichen zu können.

In dieser Weise wurden zwei verschiedene Versuchsreihen angestellt: die eine mit frisch beschickten Agarplatten bzw. Gelatineplatten, die andere mit Platten, welche bereits entwickelte Bakterienkolonien trugen. Die Ergebnisse waren recht interessante: in Agar, Blutserum oder Gelatineplatten suspendierte Bakterien gingen nämlich bereits bei einstündiger Bestrahlung zugrunde. Auch Bouillonkulturen von Choleravibrionen konnten durch länger dauernde Bestrahlung abgetötet werden, dagegen konnten andere bereits entwickelte Kolonien nicht in ihrem weiteren Wachstum aufgehalten werden. — Da eine Erwärmung der Röntgenröhre nie in wesentlichem Masse eintrat, auch die verwendete Gelatine niemals flüssig wurde, hält Rieder es für ausgeschlossen, dass die von ihm beobachteten Wirkungen auf Wärmestrahlen zurückzuführen seien. Ebenso konnte eine chemische Zersetzung des Nährbodens durch die Röntgenstrahlen keine Rolle spielen, da eine nachträgliche Infektion der belichteten Platten stets von üppigem Wachstum der betreffenden Bakterien gefolgt war. Endlich konnte auch die Beteiligung des Fluoreszenzlichtes sowie elektrischer Einwirkungen durch Verwendung eines zur Erde abgeleiteten Stanniolschirmes ausgeschlossen werden. Es bleibt somit nichts anderes übrig als eine direkte bakterizide Wirkung der Röntgenstrahlen anzunehmen. Die negativen Versuchsergebnisse seiner Vorgänger erklärt Rieder durch die Unvollkommenheiten der von denselben benützten Apparate. In einer neuerlichen Mitteilung hat dann Rieder diese seine ersten Versuche noch nach verschiedenen Richtungen hin ergänzt und bestätigt, und konnte feststellen, dass schon nach 20—30 Minuten dauernder Einwirkung der Röntgenstrahlen auf Bakterien Wachstumshemmung bzw. Abtötung derselben erzielt werden kann. Dagegen gelang die Abtötung bereits voll entwickelter Kolonien ebenso wenig wie bei den früheren Versuchen Rieders.

Was schliesslich die bakterientötende Wirkung der Radiumstrahlen betrifft, so haben Pfeiffer und Friedberger (33) 25 mg Radiumbromid auf infizierte Gelatineplatten einwirken lassen, derart, dass das Salz genau 1 cm von der Oberfläche der Gelatine entfernt war. Auf einer dicht besäten Typhusplatte markierte sich nach 48 stündiger Bestrahlung in der Dunkelkammer die belichtete Zone durch vollkommenes Fehlen der Kolonien, während die nichtbestrahlte Zone durch unzählige Kolonien dicht getrübt war. Milzbrandsporen, die an Seidenfäden angetrocknet waren, wurden erst nach dreimal 24 Stunden während der Bestrahlung getötet, während 48 Stunden hierzu noch nicht ausreichten. Weitere Experimente zeigten auch in diesem Falle, dass der Nährboden durch die Becquerelstrahlen nicht beeinflusst wird, so dass eine direkte bakterizide Wirkung derselben angenommen werden muss.

V.

Die Ausscheidung körperfremder Substanzen im Harn.

II. Teil.

Organische Verbindungen.

Von

A. Heffter, Bern.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Literatur	185
Einleitung	208
A. Fettreihe	209
1. Kohlenwasserstoffe	209
2. Haloidderivate der Kohlenwasserstoffe	209
3. Alkohole	211
4. Ester der Alkohole	214
5. Schwefelderivate der Kohlenwasserstoffe und Alkohole	214
6. Säuren	215
7. Schwefelderivate der Säuren	219
8. Aldehyde	219
9. Ketone	221
10. Basen	224
11. Aminosäuren	225
12. Säureamide	226
13. Säurenitrile	229
14. Phosphor- und Arsenverbindungen	230
B. Aromatische Reihe	231
1. Kohlenwasserstoffe	232
2. Haloidderivate der Kohlenwasserstoffe	236
3. Nitroderivate der Kohlenwasserstoffe	237
4. Sulfosäuren der Kohlenwasserstoffe	238
5. Aminoderivate der Kohlenwasserstoffe	238
6. Phenole mit 1 Atom Sauerstoff	241
Anhang: Schwefelverbindungen der Phenole	246

	Seite
7. Phenole mit 2 Atomen Sauerstoff	247
8. Phenole mit 3 Atomen Sauerstoff	250
9. Alkohole	251
10. Säuren mit 2 Atomen Sauerstoff	251
11. Säuren mit 3 Atomen Sauerstoff	255
12. Säuren mit 4 Atomen Sauerstoff	261
13. Säuren mit 5 und mehr Atomen Sauerstoff	263
14. Aldehyde	265
15. Ketone	267
16. Chinone	268
17. Kampferarten	270
18. Terpene	272
19. Ätherische Öle und Balsame	273
20. Glykoside	274
21. Bitterstoffe	279
22. Farbstoffe	280
23. Gerbstoffe	280
24. Furan- und Thiophenkörper	282
25. Alkaloide	283
26. Purinbasen	297
27. Basen mit 1 Atom Stickstoff	299
28. Basen mit 2 und 3 Atomen Stickstoff	302
29. Azoxy-, Azo- und Diazoverbindungen	305
30. Proteinstoffe	305
31. Aromatische Arsenverbindungen	306

Literatur.

1. Abderhalden u. Bergell, Der Abbau der Peptide im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **89**, 9. 1903.
2. Achard et Castaigne, Sur la décoloration du bleu de méthylène par les éléments vivants. C. r. soc. biol. **49**, 1091. 1897.
3. Adelheim, Forensisch-chemische Untersuchungen über die wichtigsten Aconitum-Arten und ihre wirksamen Bestandteile. Inaug.-Diss. Dorpat 1869. (Unter Dragendorff.)
4. Adler, Selbstmordversuch durch Vergiftung mit Pikrinsäure. Wiener med. Wochenschr. 1880. 819.
5. Aducco et Mosso, Expériences physiologiques sur l'action de la sulfinate benzoïque. Arch. Ital. de Biol. **7**, 158. 1887.
6. Albanese, M., Über das Verhalten des Koffeins und Theobromins im Organismus. Archiv f. exper. Path. **35**, 449. 1895.
7. Derselbe, Über die Bildung von 3-Methylxanthin aus Koffein im tierischen Organismus. Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 2280. 1899.
8. Albertoni, P., Action et métamorphoses de quelques substances dans l'organisme. Arch. Ital. de Biol. **5**, 75. 1884.
9. Derselbe, Über Bildung und Vorkommen von Alkohol und Aldehyd im Organismus. Jahresber. f. Tierchemie. **17**, 75. 1887.
10. Alexander, Über das Antipyrin und seine Wirkung bei fieberhaften Krankheiten. Zentralbl. f. d. med. Wiss. **22**, 521. 1884.
11. Allaire, Jahresber. der Pharmakognosie, Pharmazie u. Toxikologie. 1879. 259.

12. Altenburg, Fr., Einige Versuche über die Umwandlung des Jodoforms in freies Jod. Arch. internat. de pharmacodyn. 8, 125. 1901.
13. Andrlík, Velich u. Staněk, Das Betain in physiologisch-chemischer Beziehung. Zentralbl. f. Physiol. 16, 452. 1902.
14. Angiolani, S., Findet sich das Jodoform im Harn ausser als Jodid noch als Jodat und kommt es darin auch unter der Form organischer Jodverbindungen vor? Chem. Zentralbl. 1903. 1, 48.
15. Araki, T., Beiträge zur Kenntnis der β -Oxybuttersäure und ihres Verhaltens im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 18, 1. 1893.
16. Archangelsky, K., Über Rhododendrol, Rhododendrin und Andromedotoxin. Archiv f. exper. Path. 46, 313. 1901.
17. Arnschink, L., Über den Einfluss des Glycerins auf die Zersetzungen im Tierkörper und über den Nährwert desselben. Zeitschr. f. Biol. 23, 413. 1887.
18. Assfalg, K., Die Verwendung des Methylenblau zur Prüfung der Nierenfunktion. Zeitschr. f. klin. Med. 44, 226. 1902.
19. Autenrieth, W., Über das Verhalten des Morphins und Strychnins bei der Leichenfäulnis. Ber. d. d. pharm. Gesellsch. 11, 494. 1901.
20. Autenrieth u. Barth, Über Vorkommen und Bestimmung der Oxalsäure im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 35, 327. 1902.
21. Autenrieth u. v. Vamóssy, Über das Verhalten der Phosphorsäurephenolester im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 25, 440. 1898.
22. Baas, Beiträge zur Spaltung der Säureester im Darm. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 14, 416. 1890.
23. Bakhoven, Über die Ausscheidung der Oxalsäure beim Menschen. Jahresber. f. Tierchemie. 32, 362. 1902.
24. Barthe u. Péry, Über die Ausscheidung und den toxikologischen Nachweis der Kakodylsäure. Chem. Zentralbl. 1901. 1, 801.
25. Bass, A., Zur Physiologie der Guajacetinwirkung. Wien. med. Wochenschr. 1901. 221.
26. Baumann, E., Über gepaarte Schwefelsäuren im Organismus. Pflügers Archiv. 18, 285. 1876.
27. Derselbe, Zur Kenntnis der Phenylmerkaptursäure, des Cystins und des Serins. Ber. d. d. chem. Gesellschaft. 15, 1731. 1882.
28. Derselbe, Über die Bildung der Merkaptursäuren im Organismus und ihre Erkennung im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 8, 190. 1883.
29. Derselbe, Die aromatischen Verbindungen im Harn und die Darmfäulnis. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 10, 123. 1885.
30. Derselbe, Über die Entstehung des Phenols im Tierkörper und bei der Fäulnis. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 3, 250. 1879.
31. Baumann u. Herter, Über die Synthese von Ätherschwefelsäuren und das Verhalten einiger aromatischen Substanzen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1, 264. 1877/1878.
32. Baumann u. Kast, Über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung bei einigen Sulfonen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 14, 52. 1889.
33. Baumann u. v. Mering, Über das Verhalten des Sarkosins im Organismus. Ber. d. d. chem. Ges. 8, 584. 1875.
34. Baumann u. Preusse, Über Bromphenylmerkaptursäure. Ber. d. d. chem. Gesellsch. 12, 806. 1879.
35. Dieselben, Über die dunkle Farbe des Karbolharns. Archiv f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. 1879, 245.
36. Dieselben, Zur Kenntnis der Oxydationen und Synthesen im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 3, 156. 1879.
37. Dieselben, Zur Kenntnis der synthetischen Prozesse im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 5, 309. 1881.
38. Baumann u. Schmitz, Über p-Jodphenylmerkaptursäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 20, 586. 1895.

39. Becker, H., Pharmakologische Untersuchungen über einige Morphinderivate. Inaug.-Diss. Rostock 1902. (Unter Kobert.)
40. Bendix, Purgatin-Harn. Schweiz. Wochenschr. f. Chemie u. Pharm. 1902. 144.
41. Berg, C. E., De nonnullarum materialium in urinam transitu. Diss. inaug. Dorpat 1856.
42. Bergell, P., Zur Bestimmung der β -Oxybuttersäure im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 33, 310. 1901.
43. Bergell u. Pschorr, Über die physiologische Wirkung einiger Phenanthrenderivate. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 38, 16. 1903.
44. Bergmann, Über die giftigen Eigenschaften der Anilinfarben. 1863. (Zitiert nach Engelhardt.)
45. Bernard, Cl., Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme. 2, 144. 1859.
46. Bertagnini, C., Über eine durch die Kräfte im lebenden Organismus künstlich hervor-gebrachte Säure. Ann. d. Chemie. 77, 100. 1851.
47. Derselbe, Über das Verhalten einiger Säuren im tierischen Organismus. Ann. d. Chemie. 97, 248. 1856.
48. Bialobrzewski u. Nencki, Über Acetsalizylsäure. Ber. d. d. chem. Ges. 30, 1776. 1897.
49. Bidder, F., Beobachtungen an curarisierten Fröschen. Reicherts und Du Bois-Reymonds Archiv. 1868. 598.
50. Binnendijk, Sur les propriétés toxiques de l'acide phénique. 6^e Congrès intern. des sciences méd. Amsterdam. 2, 370. Zitiert nach Stokvis Pharmacothérapie. 1. 1896.
51. Binz, C., Die Ausscheidung des Weingeistes durch Nieren und Lungen. Archiv f. exp. Path. 6, 287. 1876.
52. Derselbe, Zur Umwandlung des Bromoforms in Warmblütern. Archiv f. exper. Path. 28, 201. 1891.
53. Binz u. Zuntz, Über Wirkungen und Verhalten des Nosophens im Tierkörper. Fortschr. d. Med. 13, 517. 1895.
54. Blum, F., Über das Verhalten des Harns nach grossen Thymoldosen. Deutsche med. Wochenschr. 1891. 186.
55. Derselbe, Über Thymolglykuronsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 16, 514. 1892.
56. Derselbe, Der Formaldehyd als Antiseptikum. Münchner medizinische Wochenschrift. 1893. 601.
57. Blumenbach, E., Über das Verhalten und den Nachweis des Thallins im Tierkörper. Jahresber. d. Pharmakognosie, Pharmazie u. Toxikol. 1896. 462.
58. Bocchi, J., Über die Identifizierung der Filixsäure und über ihren toxikologisch-chemischen Nachweis bei Vergiftungen mit Filixextrakt. Chem. Zentralbl. 1896. 2, 1137.
59. Bodländer, G., Die Ausscheidung aufgenommenen Weingeistes aus dem Körper. Pflügers Archiv. 32, 398. 1883.
- 59a. Bohland, K., Die Anwendung der Kampfersäure und ihre Ausscheidung im Harn. Archiv f. klin. Med. 47, 289. 1891.
60. Bonanni, A., Über die Borneol- und Mentholglykuronsäure. Hofmeisters Beitr. zur chem. Physiol. u. Path. 1, 304. 1901.
61. Bondzynski, Über das Verhalten einiger Salizylsäureester im Organismus. Archiv f. exper. Path. 38, 88. 1896.
62. Bondzynski u. Gottlieb, Über Methylxanthin, ein Stoffwechselprodukt des Theobromin und Koffein. Archiv f. exper. Path. 36, 45. 1895.
63. Dieselben, Über die Konstitution des nach Koffein und Theobromin im Harn auftretenden Methylxanthins. Ebenda. 37, 335. 1896.
64. Bongers, P., Über die Ausscheidung körperfremder Stoffe in den Magen. Archiv f. exper. Path. 35, 433. 1895.
65. Bouma, Jak., Über Gewöhnungsversuche mit Kodein. Archiv f. exp. Path. 50, 353. 1903.
66. Bourget, Über die Resorption der Salizylsäure durch die Haut und die Behandlung des akuten Gelenkrheumatismus. Therap. Monatsh. 7, 531. 1893. Auch Revue méd. de la Suisse romande. 1893.

67. Brahm, C., Über das Chinosol, sein Verhalten im Tierkörper und über die Bildung gepaarter Glykuronsäuren. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* **28**, 439. 1899.
68. Brieger, L., Über die antipyretische Wirkung des Chinolinum tartaricum. *Zeitschr. f. klin. Med.* **4**, 296. 1882.
69. Brion, Alb., Über die Oxydation der stereoisomeren Weinsäuren im tierischen Organismus. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* **25**, 282. 1898.
70. Brouardel, Les empoisonnements criminels et accidentels. Paris 1902. S. 104.
71. v. Brunn, Zwei Fälle tödlicher Vergiftung durch Genuss von Schwefelkohlenstoff. *Jahresber. d. Pharmazie.* 1902. 690.
72. Brunner u. Strzyzowski, Über den grünen oder blauen Harn, der nach der Aufnahme von Methylenblau entsteht. *Schweizer. Wochenschr. f. Pharm.* **36**, 253. 1898.
73. Bruylants, J., Der Ursprung der Schwefelcyansäure im tierischen Organismus. *Jahresber. f. Tierchemie.* **18**, 138. 1888.
74. Buchheim, R., Über den Übergang einiger organischen Säuren in den Harn. *Archiv f. physiol. Heilk.* **N. F. 1**, 122. 1857.
75. Buchwald, Über Wirkung und therapeutischen Wert des Salizins. *Habilitationsschrift.* Breslau 1878.
76. Bulow, K., Über das Verhalten einiger Benzaldehydderivate im tierischen Organismus. *Pflügers Archiv.* **57**, 93. 1894.
77. Bunge, K., Zur Kenntnis der Hydrastis canadensis und ihrer Alkaloide. *Dorp. pharm. Arbeit.* **11–12**, 120. 1895.
78. Byasson, Étude sur l'élimination par les urines des quatre alcaloïdes principaux du quinquina, ingérés à l'état de sulfates basiques. *Journ. de théér.* **14**. 1879. Zitiert nach Kleine.
79. Cahn, A., Über Antipyrin und Antipyrinexantheme. *Zentralbl. f. d. med. Wiss.* **23**, 27. 1885.
80. Cahn u. Hepp, Über Antifebrin (Acetanilid) und verwandte Körper. *Berliner klin. Wochenschr.* 1887. Nr. 1 u. 2.
81. Della Cella, Réactions de l'acétanilide; recherches dans les urines. *Journ. de pharm. et de chim.* 5. sér. **15**, 462. 1887.
82. Chanot et Doyon, Contribution à l'étude physiologique de l'éther amyl-salicylique. *C. r. soc. biol.* **52**, 716. 1900.
83. Chelchowski, Einige Bemerkungen über die Ausscheidung von Jod und Salizylsäure bei verschiedenen Krankheiten. *Jahresber. f. Tierchemie.* **24**, 296. 1894.
84. Chlopinsky, Der forensisch-chemische Nachweis des Pikrotoxins. *Inaug.-Diss.* Dorpat 1883. (Unter Dragendorff.)
85. Christiani, Über das Verhalten von Phenol, Indol und Benzol im Tierkörper. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* **2**, 275. 1878/79.
86. Christomanos, A., Nachweis von Chinin im Harn durch Pikrinsäure. *Berliner klin. Wochenschr.* **35**, 976. 1898.
87. Citron, A., Über Formaldehyd im Harn nach Urotropingebrauch. *Jahresber. f. Tierchemie.* **28**, 286. 1898.
88. Cohn, Rud., Über das Auftreten von Benzamid im Harn nach Darreichung von Benzaldehyd. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* **14**, 203. 1889.
89. Derselbe, Über das Auftreten acetylierter Verbindungen nach Darreichung von Aldehyden. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* **17**, 274. 1892.
90. Derselbe, Über das Verhalten einiger Pyridin- und Naphtalinderivate im tierischen Stoffwechsel. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* **18**, 112. 1893.
91. Derselbe, Über das Verhalten einiger Chinolinderivate im tierischen Organismus. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* **20**, 210. 1894.
- 91a. Derselbe, Über einen in den tierischen Geweben sich vollziehenden Reduktionsprozess. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* **18**, 132. 1893.
- 91b. Cohn, Sally, Über das Verhalten des Chinons im tierischen Organismus. *Inaug.-Diss.* Königsberg 1893. (Unter Jaffé.)
92. Combemale et Dubiquet, Des effets physiologiques du ferricyanure de potassium. *Compt. rend. soc. de biol.* **42**, 169. 1890.

93. Coppola, F., Umwandlung der Fluorbenzoesäuren im tierischen Organismus. Jahresber. f. Tierchemie. 13, 77. 1883.
94. Derselbe, Über den Ursprung des Harnstoffs im tierischen Organismus. Jahresber. f. Tierchemie. 19, 205. 1889.
95. Cremer, M., Chemische und physiologische Studien über das Phlorhizin und verwandte Körper. Zeitschr. f. Biol. 35, 115. 1898.
96. Cremer u. Ritter, Phlorhizindiabetes beim Huhn und Kaninchen. Zeitschr. f. Biol. 28, 459. 1892.
97. Curci, A., Einwirkung des Pilokarpins auf den Organismus. Jahresber. f. Tierchemie. 24, 66. 1894.
98. Derselbe, Wirkung und Umbildung des Mesitylens im Organismus. Jahresber. f. Tierchemie. 24, 100. 1894.
99. Darmstaedter, E., Die quantitative Bestimmung der β -Oxybuttersäure im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 37, 355. 1903.
100. Demme, 26. Bericht über die Tätigkeit des Jennerschen Kinderspitals in Bern im Laufe des Jahres 1888. Bern 1889. S. 49.
101. Donath, Jul., Beiträge zu den physiologischen Wirkungen und den chemischen Reaktionen des Chinolins. Ber. d. d. chem. Ges. 14, 1769. 1881.
102. Derselbe, Das Schicksal des Morphins im Organismus. Pflügers Archiv. 38, 528. 1886.
103. Donchin, Gr., Über die Wirkung des schwefelsauren Diazobenzols. Inaug.-Diss. Königsberg 1875. (Unter Jaffé.)
104. Dragendorff, Ermittlung von Giften. 3. Aufl. 1888.
105. Dragendorff u. v. Renteln, Über Solaninvergiftung. Pharmaz. Zeitschr. f. Russl. 21, 611. 1882.
106. Dreser, Zur Pharmakologie des Bromäthyls. Arch. f. exp. Path. 36, 285. 1895.
107. Dronke, F., Über die Anwendung des Guajakols bei Lungenschwindsucht. Berl. klin. Wochenschr. 28, 98. 1891.
108. Eber, W., Neue Beiträge zur Kenntnis der chemischen und physiologischen Eigentümlichkeiten des Physostigmins. Pharmaz. Zeitung. 1888. 483.
109. Derselbe, Über Sterifom. Zeitschr. f. Tiermedizin. 1, 299. Ref. nach Jahresber. f. Tierchemie. 28, 96. 1898.
110. Ebstein u. Nikolaier, Über die Wirkung der Oxalsäure und einiger ihrer Derivate auf die Nieren. Virchows Archiv. 148, 366. 1897.
111. Eckmann, Jahresber. der Pharmakognosie, Pharmazie und Toxikologie. 1870. 605.
112. Edlefsen, G., Über das Verhalten des Harns nach Naphtalingebrauch. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1888. Zitiert nach Huppert, Analyse des Harns. 1898. S. 611.
113. Derselbe, Untersuchungen über die Ausscheidung und den Nachweis des β -Naphtols im Harn nach Einführung kleiner Dosen von Naphtalin, Benzonaphtol und β -Naphtol. Archiv f. exper. Path. 52, 429. 1905.
114. Eliassow, W., Beiträge zur Lehre von dem Schicksal des Morphins im lebenden Organismus. Inaug.-Diss. Königsberg 1882. (Unter Jaffé.)
115. Ellenberger u. Hofmeister, V., Über die Oxynaphtoesäuren und ihre physiologischen Wirkungen. Archiv f. exp. Path. 24, 261. 1888.
116. Ellram, W., Über das Cinchonamin. Arch. intern. de pharmacodynamie. 9, 289. 1901.
117. Embden, H., Beiträge zur Kenntnis der Alkaptonurie. 2. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 18, 304. 1893.
118. v. Engelhardt, Beiträge zur Toxikologie des Anilins. Inaug.-Diss. Dorpat 1888. (Unter Dragendorff.)
119. Erdmann, E., Über das Kaffeeöl und die physiologische Wirkung des darin enthaltenen Furfuralkohols. Arch. f. exp. Path. 46, 332. 1902.
120. Eschle, Beiträge zum Studium der Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse des Guajakols und Guajakolkarbonats. Zeitschr. f. klin. Med. 29, 197. 1896.
121. Ewald, C. A., Ein neues Verfahren, Glykosurie zu erzeugen. Jahresber. f. Tierchemie. 3, 313. 1873.

122. Ewald, C. A., Nachweis von Zucker im Blute eines gesunden Menschen etc. Berl. klin. Wochenschr. 1875. Nr. 52 u. 53.
123. Fajans, A., Über die Zersetzung von Tribromsalol durch den tierischen Organismus. Jahresber. f. Tierchemie. 24, 95. 1894.
- 123a. Falck, A., Über das Verhalten einiger Glykoside sowie über die Entstehung gepaarter Glykuronsäuren im Tierkörper. Münchner med. Wochenschr. 1902. 1489.
124. Falkson. Zitiert bei Gründler.
125. Faust, E. S., Über die Ursachen der Gewöhnung an Morphin. Archiv f. exper. Path. 44, 217. 1900.
126. Feibes, E., Über das Schicksal des Arbutins im menschlichen Organismus. Diss. inaug. Würzburg 1884. (Bei Kunkel.)
127. Feltz, Jahresber. der Pharmakognosie, Pharmazie und Toxikologie. 1878. 608.
128. Feltz u. Ritter, Jahresber. der Pharmakognosie, Pharmazie und Toxikologie. 1876. 624.
129. v. Fenyvessy, B., Über das Schicksal einiger isomeren Oxychinoline (Karbostyryl und Kynurin) im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 30, 552. 1900.
130. Filöhne, W., Über das Pyramidon, ein Antipyridinderivat. Berl. klin. Wochenschr. 1896. 1061.
131. Filippi u. Mótolese, Über die Ausscheidung des Formaldehyds. Chem. Zentralbl. 1900. 1, 588.
132. Fischer, Karl, Toxikologische Versuche mit Cocainum hydrochloricum. Inaug.-Diss. (vet.-med.). Bern 1903. Abdruck aus Monatsh. f. pr. Tierheilkunde. 15.
133. Fonzes-Diacon, Comparaison du galacol et de quelques-uns de ses éthers par leur élimination urinaire. Journ. de pharm. et de chimie (6). 6, 172. 1898.
134. Förster, W., Inaug.-Diss. Breslau 1900. (Zitiert nach Hupfer.)
135. Francesconi, Über die Konstitution der Santon- und Metasantonsäure etc. Chem. Zentralbl. 1899. 2, 995.
136. Frese, Karl, Über die Wirkung der Monochloressigsäure und verwandter Körper. Inaug.-Diss. Rostock 1889. (Unter O. Nasse.)
137. Freund, Walter, Zur Kenntnis der Oxydationsvorgänge bei gesunden und kranken Säuglingen. Jahresber. f. Tierchemie. 31, 611. 1901.
138. Friedmann, E., Über die Konstitution der Mercaptursäuren. Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. 4, 486. 1903.
139. Fromm u. Clemens, Über die Menthyl- und Borneolglykuronsäuren. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 34, 385. 1901.
140. Dieselben, Über das Verhalten des Sabinols im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 40, 251. 1903. 41, 243. 1904.
141. Fromm u. Hildebrandt, Über das Schicksal zyklischer Terpene im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 33, 579. 1901.
142. Fromm, Hildebrandt u. Clemens, Über das Verhalten des Kampfers im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 37, 189. 1903.
143. Fubini, S., Übergang von Chloroform in den Harn. Jahresber. f. Tierchemie. 11, 194. 1881.
144. Fühner, H., Über das Verhalten des Akridins im Organismus des Kaninchens. Archiv f. exp. Path. 51, 391. 1904.
145. Gaglio, G., Über die Unveränderlichkeit des Kohlenoxyds und der Oxalsäure im tierischen Organismus. Archiv f. exp. Path. 22, 246. 1887.
146. Gawriloff, P., Über die Ausscheidung der Gelatine durch die Nieren. Jahresber. f. Tierchemie. 33, 483. 1903.
147. Gergens u. Baumann, Über das Verhalten des Guanidin, Dicyandiamidin und Cyanamid im Organismus. Pflügers Archiv. 12, 205. 1876.
148. Gerlach, A., Zur akuten Formalinvergiftung. Münchner med. Wochenschr. 49, 1503. 1902.
149. Giacosa, P., Sur la transformation des nitriles dans l'organisme. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 8, 95. 1883.
150. Derselbe, Studien über die physiologische Wirkung einiger aromatischer Substanzen in Beziehung auf ihre Konstitution. Jahresber. f. Tierchemie. 16, 80. 1886.

151. Giacosa, P., Studien über die physiologische Wirkung des Euphorin (Phenylurethan) und ähnlicher Körper. Jahresber. f. Tierchemie. 21, 46. 1891.
152. Gianelli, E., Intorno al contegno della formaldeide nell' organismo. Ann. di farmacoterap. e chimica biol. 1900. 469.
153. Ginzberg, J., Über das Verhalten des Pyrrols und einiger seiner Derivate im tierischen Organismus. Inaug.-Diss. Königsberg 1890. (Unter Jaffé.)
154. Gioffredi, Über Pyrantin, ein neues Antipyretikum. Deutsches Archiv f. klin. Med. 60, 559. 1898.
155. Giunti, Über die Oxydierbarkeit der Oxalsäure im Organismus der Mammiferen und Vögel. Ann. di chim. e farmacol. 26, 493. 1897.
156. Glasenap, H. W., Zersetzlichkeit und Nachweis von Cocain im Tierkörper. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1894. Zitiert nach Jahresber. d. Pharmazie. 1894. 850.
157. Goldstein, F., Ein Beitrag zur Kenntnis der Sulfonalwirkung. Deutsche med. Wochenschr. 1892. Nr. 43. Ref. nach Jahresber. f. Tierchemie. 22, 535. 1892.
158. Gordin, H. M., Eine einfache Methode, salzbildende Alkaloide unter Anwendung von Phenolphthalein als Indikator zu bestimmen. Ber. d. d. chem. Ges. 82, 2873. 1899.
159. Gordon, J., Zur Kenntnis des Piperazins. Chem. Zentralbl. 1894. 2, 710.
160. Graebe u. Schultzen, Über das Verhalten der aromatischen Säuren beim Durchgang durch den tierischen Organismus. Ann. d. Chemie. 142, 345. 1867.
161. Grandhomme, Die Teerfarbenfabriken der Herren Meister Lucius & Brüning zu Höchst a. M. etc. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. N. F. 82, 1880. Sonderabdr.
162. Gregor, K., Über einen bei innerlicher Anwendung von Pyramidon im Harn auftretenden roten Farbstoff. Therap. Monatsh. 14, 298. 1900.
163. Gréhant et Quinquaud, Que deviennent les formiates introduits dans l'organisme. Compt. rend. 104, 437. 1887.
164. Gressly u. Nencki, Zur Frage über die Konstitution des Karbonyl-o-Amidophenols. Monatsh. f. Chemie. 11, 253. 1890.
165. Griebel, E., Santonin, Natrium santonicum und Santoninoxim. Inaug.-Diss. Leipzig 1897. (Unter Edlefsen.)
166. Grisson, Hermann, Über das Verhalten der Glukoside im Tierkörper. Inaug.-Diss. Rostock 1887. (Unter O. Nasse.)
167. Groslik, S., Über den Heilwert des Urotropins. Jahresber. f. Tierchemie. 30, 616. 1900.
168. Gründler, J., Über die Form der Ausscheidung des Jodes im menschlichen Harn nach äusserlicher Anwendung des Jodoforms. Inaug.-Diss. Halle 1883. (Unter Harnack.)
169. Guttmann, P., Über Tolypyryin. Berl. klin. Wochenschr. 1898. 249.
170. Hammerbacher, Über die Bildung von Ätherschwefelsäuren. Pflügers Archiv. 33, 94. 1883.
171. Harnack, E., Über den Nachweis des Jods im Harn nach der Anwendung von Jodoform. Berl. klin. Wochenschr. 19, 297. 1882.
172. Derselbe, Über die Jodausscheidung im Harn bei Vergiftungen nach Jodoformanwendung. Berl. klin. Wochenschr. 23, 98. 1885.
173. Derselbe, Über die nach Tannin- und Gallussäurefütterung im Harn ausgeschiedenen Substanzen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 24, 115. 1897.
174. Harnack u. Gründler, Über die Form der Jodausscheidung im Harn. Jahresber. f. Tierchemie. 13, 212. 1883.
175. Hartge, A., Beiträge zur Kenntnis der Chinidin-(Conchinin)-Resorption nebst Berücksichtigung seines forensisch-chemischen Nachweises. Inaug.-Diss. Dorpat 1884. (Unter Dragendorff.)
176. Hauser, A., Untersuchungen über die Kynurensäurebildung im Organismus. Archiv f. exp. Path. 36, 1. 1895.
177. Heffter, A., Über das Verhalten des Thiophens im Tierkörper. Pflügers Archiv. 39, 420. 1886.
178. Derselbe, Zur Pharmakologie der Safrolgruppe. Archiv f. exp. Path. 35, 350. 1895.
179. Derselbe, Das Verhalten der Kakodylsäure im Organismus. Arch. f. exp. Path. 46, 230. 1901.

180. Helmsing, Über den Nachweis des Cocains im Tierkörper. Inaug.-Diss. Dorpat 1886. (Unter Dragendorff.)
181. Hensel, R., Über Resorption des Guajakols und Kreosots bei Phthisikern. Inaug.-Diss. Königsberg 1894.
182. Hertel, Therap. Monatsh. 5, 349. 1891.
183. Hertel, Die Einwirkung des Schwefelkohlenstoffes auf den Organismus etc. Inaug.-Diss. Würzburg. 1892. (Unter K. B. Lehmann.)
184. Herter, C. A., Über die Anwendung reduzierbarer Farbstoffe beim Studium der Verteilung von Giften etc. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 42, 493. 1904.
185. Heubach, Einige Beobachtungen über das Piperazin. Jahresber. f. Tierchemie. 21, 46. 1891.
186. Heymans et Masoin, Étude physiologique sur les dinitriles normaux. Arch. de Pharmacodynamie. 8, 77. 1897.
187. Hildebrandt, H., Über einige Synthesen im Tierkörper (1. Mitteilung). Archiv f. exp. Path. 44, 278. 1900.
188. Derselbe, Über Synthesen im Tierkörper. II. Verbindungen der Kampfergruppe. Archiv f. exp. Path. 45, 110. 1900.
189. Derselbe, Über Synthesen im Tierkörper. Weiteres über Citral, über seine Oxydationsprodukte im Organismus und über einige zyklische Isomere. Archiv f. exp. Path. 46, 261. 1901.
190. Derselbe, Über eine experimentelle Stoffwechselabnormität. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 35, 141. 1902.
191. Derselbe, Über das Verhalten von Carvon und Santalol im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 36, 441. 1902.
192. Derselbe, Über das Schicksal einiger zyklischen Terpene und Kampfer im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 36, 452. 1902.
193. Derselbe, Über das Verhalten halogensubstituierter Toluole und Aminobenzoesäuren im Organismus. Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. 3, 365. 1903.
194. Derselbe, Über das biologische Verhalten von Nerol, Geraniol, Cyklogeraniol. Hofmeisters Beitr. zur chem. Physiol. u. Path. 4, 251. 1903.
195. Derselbe, Pharmakologische Studien über synthetisch hergestellte Basen aus der Pyridinreihe. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 48, 249. 1904.
196. Hinsberg u. Treupel, Über die physiologische Wirkung des p-Amidophenols und einiger Derivate desselben. Archiv f. exp. Path. 33, 216. 1894.
197. v. Hirschhausen, L., Beiträge zur forensischen Chemie der wichtigeren Berberideenalkaloide. Inaug.-Diss. Dorpat 1884. (Unter Dragendorff.)
198. His, W., Über das Stoffwechselprodukt des Pyridins. Archiv f. exp. Path. 22, 253. 1887.
199. Hoffmann, P., Vergleichende Reaktionen von Antipyrin, Pyramidon und Verwandten und Schicksal des Pyramidon im Tierkörper. Arch. intern. de pharmacodynamie. 6, 171. 1899.
200. Hofmeister, Franz, Über jodiertes Eieralbumin. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 24, 159. 1897.
201. Högyes, A., Anmerkungen über die physiologische Wirkung des Jodoforms und über seine Umwandlung im Organismus. Archiv f. exp. Path. 10, 228. 1879.
202. Hoppe-Seyler, G., Über das physiologische Verhalten der Orthonitrophenylpropionsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 7, 178. 1882.
203. Derselbe, Über die Wirkung des Phenylhydrazins auf den Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 9, 34. 1884.
204. Derselbe, Zur Unterscheidung der Chrysophansäure von dem Santoninfarbstoff im Urin. Berl. klin. Wochenschr. 1886. 436.
205. Hotter, E., Über Phenacetursäure und ihre Derivate. Journ. f. pr. Chemie. 38, 121. 1888.
206. Houdé et Laborde, Le colchique et la colchicine. Paris 1887. Ref. Jahresber. d. Pharmazie. 1887. 650.
207. Huber, A., Beiträge zur Gifteinwirkung des Dinitrobenzols. Virchows Archiv. 123, 240. 1891.

208. Humnicki, V., Über das Verhalten des Salols sowie des Distearylsalizylglyzerids im Organismus. Chem. Zentralbl. 1899. 1, 369.
209. Hupfer, Frz., Einwirkung von Chinsäure auf Harnsäure- und Hippursäureausscheidung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 37, 302. 1903.
210. Husemann, A. u. Th., Pflanzenstoffe. S. 443. 1871.
211. Husemann u. Hilger, Pflanzenstoffe. 2. Aufl. S. 522.
212. Husemann u. Selige, Beiträge zur Wirkung des Trimethylamins und der Ammoniak-salze. Archiv f. exp. Path. 6, 55. 1876.
213. Jaarsveld u. Stokvis, Über den Einfluss von Nierenaaffektionen auf die Bildung von Hippursäure. Archiv f. exp. Path. 10, 268. 1879.
214. Jacobij, C., Pharmakologische Untersuchung über das Colchicumgift. Arch. f. exp. Path. 27, 119. 1890.
215. Jacobsen, Über das Verhalten des Cymols im Tierkörper. Ber. d. d. chem. Ges. 12, 1512. 1879.
216. Jacobson, J., Interne Wirkung von Formaldehyd. 76. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte zu Breslau. Vergl. Therapie der Gegenw. 1904. 56.
217. Jaffé, M., Über das Verhalten des Nitrotoluols im tierischen Organismus. Ber. d. d. chem. Ges. 7, 1673. 1874.
218. Derselbe, Die physiologischen Wirkungen des salpetersauren Diazobenzols. Arch. f. exp. Path. 2, 1. 1874.
219. Derselbe, Über das Verhalten der Benzoesäure im Organismus der Vögel. Ber. d. d. chem. Ges. 10, 1925. 1877.
220. Derselbe, Zur Kenntnis der synthetischen Vorgänge im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 2, 47. 1878.
221. Derselbe, Über die nach Einführung von Brombenzol und Chlorbenzol im Organismus entstehenden schwefelhaltigen Säuren. Ber. d. d. chem. Ges. 12, 1092. 1879.
222. Derselbe, Zur Kenntnis der durch Phenylhydrazin fällbaren Harnbestandteile. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 22, 532. 1896.
223. Derselbe, Über Oxysantonine und ihre Entstehung im Tierkörper nach Darreichung von Santonin. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 22, 538. 1896.
224. Derselbe, Über den nach Pyramidongebrauch im Harn auftretenden roten Farbstoff. Ber. d. d. chem. Ges. 34, 2737. 1901.
225. Derselbe, Antipyrilharnstoff, ein Stoffwechselderivat des Pyramidons. Ber. d. d. chem. Ges. 35, 2891. 1902.
226. Derselbe, Über das Verhalten des p-Dimethylaminobenzaldehyds im tierischen Stoffwechsel. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 43, 374. 1905.
227. Jaffé u. Cohn, Über das Verhalten des Furfurols im tierischen Organismus. Ber. d. d. chem. Gesellsch. 20, 2311. 1887.
228. Dieselben, Über das Verhalten des Furfurols im Stoffwechsel der Hühner. Ber. d. d. chem. Gesellsch. 21, 3461. 1888.
229. Jaffé u. Hilbert, Über Acetanilid und Acetoluid und ihr Verhalten im tierischen Stoffwechsel. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 12, 295. 1888.
230. Jaffé u. Levy, Über die Glykokollverbindung der α -Thiophensäure (α -Thiophenursäure) und ihre Entstehung im Tierkörper. Ber. d. d. chem. Ges. 21, 3458. 1888.
231. Jakabházy, S., Beitr. z. Pharmakologie d. Curarealkaloide. Arch. f. exp. Path. 42, 10. 1899.
232. v. Jaksch, R., Über die therapeutische Wirkung einiger neuer Chinolinbasen. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1885. 380.
233. Derselbe, Die Vergiftungen. Wien 1897.
234. Jaques, V., Essai sur la localisation des alcaloides dans le foie. Thèse de Bruxelles. 1880.
235. Ignatowski, A., Über das Vorkommen von Aminosäuren im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 42, 371. 1904.
236. Imbert u. Badel, Ausscheidung des Natriumkakodylats durch den Harn nach der Aufnahme durch den Magen. Chem. Zentralbl. 1900. 1, 829.

- 236a. Impens, E., Über Methylenzitroneensäure und Helmitol. Deutsches Archiv f. klin. Med. 82, 407. 1905.
237. Johannson, C., Beiträge zur Kenntnis der Cinchoninresorption. Inaug.-Diss. Dorpat 1870. (Unter Dragendorff.)
238. Jolles, Ad., Über den Nachweis des Pyramidons. Zeitschr. f. analyt. Chemie. 37, 441. 1898.
239. de Jonge, Weitere Beiträge über das Verhalten des Phenols im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 3, 177. 1879.
240. Jordan, A., Über die Wirkungsweise zweier Derivate des Guanidins. Dorpat. pharmak. Arbeiten. 11–12, 253. 1895.
241. Joseph, C., Ein Fall von Vergiftung durch Petroleum. Inaug.-Diss. Leipzig 1896. (Unter Curschmann.)
242. Josephsohn, A., Beiträge zur Kenntnis der Kynurensäureausscheidung beim Hunde. Inaug.-Diss. Königsberg 1898. (Unter Jaffé.)
243. Ipsen, C., Untersuchungen über das Verhalten des Strychnins im Organismus. Viertelsschr. f. ger. Med. 3. F. 4, 15. 1892.
244. Jüdel, Über das Verhalten der Gallussäure etc. Inaug.-Diss. Göttingen 1889.
245. Derselbe, Über das Verhalten der Pyrogallussäure im tierischen Organismus. Hoppe-Seylers med.-chem. Untersuchungen. 422. 1868.
246. Juvalta, N., Ist der Benzolkern im Tierkörper zerstörbar? Zeitschr. f. physiol. Chemie. 13. 26. 1888.
247. Karo, Das Verhalten des Harns nach Gebrauch von Sandelöl. Arch. f. exp. Path. 46, 242. 1901.
248. Karplus, J. P., Ein Fall von Pikrinsäurevergiftung. Zeitschr. f. klin. Med. 22, 210. 1893.
249. Karpow, Gr., Über die desinfizierende Wirkung der drei isomeren Chlorphenole etc. Inaug.-Diss. Dorpat 1893. (Unter Nencki.) Auch Arch. des sciences biolog. (St. Petersburg.) 2, 34.
250. Kast, A., Über die Schicksale einiger organischer Chlorverbindungen im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 11, 277. 1887.
251. Derselbe, Zur Kenntnis der reduzierenden Substanzen im menschlichen Harn nach Chloroformnarkose. Jahresber. f. Tierchemie. 18, 158. 1888.
252. Derselbe, Sulfonal, ein neues Schlafmittel. Berl. klin. Wochenschr. 1888. Nr. 16.
- 252b. Kastle, J. H. u. McCaw, Über das Schicksal des myrnsäuren Kaliums im tierischen Organismus etc. Zentralbl. f. Physiol. 18, 865. 1904.
253. Katsuyama u. Hata, Über die Dichlorthymolglykuronsäure. Ber. d. d. chem. Ges. 21. 2583. 1898.
254. Kautzmann, Beiträge für den gerichtlich-chemischen Nachweis des Morphins und Narkotins in tierischen Flüssigkeiten und Geweben. Inaug.-Diss. Dorpat 1868.
255. Keller, W., Über die Verwandlung der Benzoesäure in Hippursäure. Ann. d. Chemie. 43, 108. 1842.
256. Kerner, J., Beiträge zur Kenntnis der Chininresorption. Pflügers Archiv. 2, 200. 1869 u. 3, 93. 1870.
257. Kleine, F. K., Über das Verhalten von Formanilid im tierischen Stoffwechsel. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 22, 327. 1896.
258. Derselbe, Über die Resorption von Chininsalzen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr. 33, 458. 1901.
259. Klemperer, G. u. Tritschler, Untersuchungen über Herkunft und Löslichkeit der im Urin ausgeschiedenen Oxalsäure. Zeitschr. f. klin. Med. 44, 337. 1902.
260. Klingenberg, K., Studien über Oxydationen aromatischer Substanzen im tierischen Organismus. Inaug.-Diss. Rostock 1891. (Unter O. Nasse.)
261. Klüber, J., Ein Fall von akuter Formalinvergiftung. Münchener med. Wochenschr. 47, 1416. 1900.
262. Knapp u. Suter, Experimentelle Untersuchungen über die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse einiger Guajakolderivate (Guajakolkarbonat, Guajakolzimmtsäureäther, Guajakolsulfosäure, Guajakolglyzerinäther). Arch. f. exp. Path. 50, 332. 1903.

263. v. Knieriem, W., Beiträge zur Kenntnis der Bildung des Harnstoffs im tierischen Organismus. Zeitschr. f. Biologie. 10, 263. 1874.
264. Knoop, Fr., Der Abbau aromatischer Fettsäuren im Tierkörper. Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. 6, 150. 1905.
265. Kobert, R. (u. Sohrt), Über die Wirkungen des salzsauren Hyoscins. Archiv f. exp. Path. 22, 396. 1887.
266. Derselbe, Lehrbuch der Intoxikationen. S. 517. 1893.
267. Derselbe, Über das chemische Verhalten der Arzneimittel und Gifte im Organismus des Menschen und der Tiere. Apotheker-Ztg. 1900. Nr. 10.
268. Derselbe, Über die Wirkungen zweier neuen Verbindungen des Arsens und Phosphors. Ther. d. Gegenw. 1903. 59.
269. Koch, C., Versuche über die chemische Nachweisbarkeit des Kurarins in tierischen Flüssigkeiten und Geweben. Inaug.-Diss. Dorpat 1870. (Unter Dragendorff.)
270. Koehne, Fr., Über das Verhalten einiger Säureimide im tierischen Organismus. Inaug.-Diss. Rostock 1894. (Unter O. Nasse.)
271. Kohlhardt, Über die Entgiftung des Cocains im Tierkörper. Archiv f. klin. Chirurgie 64, 927. 1902.
272. Kóssa, Julius, Über die physiologische Wirkung des Pikrotoxin. Magyar orvosi arch. 1, 469. Jahresber. f. Tierchemie. 22, 60. 1892.
273. Kossel, A., Über das Verhalten von Phenoläthern im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 4, 296. 1890.
274. v. Kostanecki, St., Über die Bildung von Euxanthinsäure aus dem Euxanthen mit Hilfe des tierischen Organismus. Ber. d. d. chem. Ges. 19, 2918. 1886.
275. Kratter, Untersuchungen über die Abscheidung von Strychnin durch den Harn. Wien. med. Wochenschr. 1892. Zitiert nach Jahresber. f. Tierchemie. 12, 205.
276. Derselbe, Beobachtungen und Untersuchungen über die Atropinvergiftung. Viertelj. f. ger. Med. N. F. 44, 52. 1886.
277. Kraut, K., Über die Toluensäure. Ann. d. Chemie. 98, 360. 1856.
278. Derselbe (nach Versuchen von Gleditsch und Möller), Über die drei isomeren Toluensäuren und das Verhalten des Metaxylols im Organismus. Ann. d. Chemie. 250, 376. 1889.
279. Królikowski u. Nencki, Über das Verhalten der o-Oxychinolinkarbonsäure und deren Derivate im Organismus. Monatsh. f. Chemie. 9, 208. 1888.
280. Kronecker, F., Über die Hippursäurebildung beim Menschen in Krankheiten. Arch. f. exp. Path. 16, 344. 1883.
281. Krüger, M., Über den Abbau des Koffeins im Organismus des Hundes. Ber. d. d. chem. Ges. 22, 2818. 1899.
282. Krüger u. Schmidt, Über das Verhalten von Theobromin, Paraxanthin und 3-Methylxanthin im Organismus. Ber. d. d. chem. Gesellsch. 32, 2677. 1899.
283. Dieselben, Der Einfluss des Koffeins und Theobromins auf die Ausscheidung der Purinkörper im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 32, 104. 1900.
284. Dieselben, Der Abbau des Theophyllins, 1,3-Dimethylxanthins, im Organismus des Hundes. Ebenda. 33, 1. 1902.
285. Kuckein, Über das Verhalten des α -Monobromnaphtalins und α -Monochlornaphtalins im Stoffwechsel des Hundes. Inaug.-Diss. Königsberg 1898. (Unter Jaffé.)
286. v. Kugelgen, A., Beiträge zur forensischen Chemie des Sanguinarins und Chelidonins. Inaug.-Diss. Dorpat 1884. (Unter Dragendorff.)
287. Kühling, O., Über Stoffwechselprodukte aromatischer Körper. Inaug.-Diss. Berlin 1887. (Unter Kossel.)
288. Külz, E., Über die Schicksale des Chloralhydrates und Butylchloralhydrates (Crotonchloralhydrates) im Tierkörper. Pflügers Archiv. 28, 506. 1882.
289. Derselbe, Zur Kenntnis der synthetischen Vorgänge im Tierkörper. Pflügers Archiv 30, 484. 1883.
290. Derselbe, Über Wirkung und Schicksal des Trichloräthyl- und Trichlorbutylalkohols im Tierorganismus. Zeitschr. f. Biol. 20, 157. 1884.

291. Külz, E., Zur Kenntnis des Indischgelb und der Glykuronsäure. *Zeitschr. f. Biol.* N. F. 5, 475. 1887.
292. Derselbe, Über einige gepaarte Glykuronsäuren. *Zeitschr. f. Biol.* 27, 247. 1890.
293. Külz u. Wright, Zur Kenntnis der Wirkungen des Phlorhizins resp. Phloretins. *Zeitschr. f. Biol.* 27, 181. 1890.
294. Kunkel, A., Über das Arbutin. *Münch. med. Wochenschr.* 33, 891. 1886.
295. Derselbe, *Handbuch der Toxikologie.* Jena 1899.
296. Kymmyser u. Stokvis, Zur Erkennung des Resorcins im Harn. *Jahresber. f. Tierchemie.* 13, 213. 1883.
297. Lamal, Alph., Veränderung der wässerigen Lösungen der Morphinsalze und die Verwandlung des Morphins im Organismus. *Bull. Acad. Belg.* 1888, 8. *Chem. Zentralbl.* 1889. 1. 440.
298. Landsberg, E., Untersuchungen über das Schicksal des Morphins im lebenden Organismus. *Pflügers Archiv.* 23, 413. 1880.
299. Lang, S., Über die Umwandlung des Acetonitrils und seiner Homologen im Tierkörper. *Arch. f. exp. Path.* 34, 247. 1894.
- 299b. Derselbe, Über das Verhalten der stereoisomeren Methylglykoside im gesunden und diabetischen menschlichen Organismus. *Zeitschr. f. klin. Med.* 55, 242. 1904.
300. Lange, K., Über das Verhalten der Schwefelharnstoffe im tierischen Körper. *Inaug.-Diss.* Rostock 1892. (Bei O. Nasse.)
301. Lapin, A., Zur Pharmakologie der Kampfergruppe und der ätherischen Öle. *Inaug.-Diss.* Dorpat 1893. (Bei Kobert.)
302. Lassar, O., Über den Zusammenhang von Hautresorption und Albuminurie. *Virchows Archiv.* 77, 157. 1879.
303. Laurentz, Beiträge zum forensisch-chemischen Nachweis des Hydrochinons und Arbutins. *Dissertation.* Dorpat 1886. (Unter Dragendorff.)
304. Lautemann, E., Über die Reduktion der Chinasäure zu Benzoesäure und die Verwandlung derselben zu Hippursäure im tierischen Organismus. *Ann. d. Chemie.* 125, 9. 1863.
305. Laveran u. Millon, *Ann. de chim. et de phys.* 3. sér. 12, 135. 1844. Zitiert nach Scheffer und Grisson.
306. Laverman, R. H., La recherche de la digitoxine. *Arch. intern. de pharm.* 4, 71. 1898.
307. Lawrow, D., Die Ausscheidung des Antipyrins aus dem Tierkörper. *Ber. d. d. chem. Gesellsch.* 33, 2344. 1900.
308. Lehmann, V., Über die Chinäthonsäure. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 13, 181. 1888.
309. Le Nobel, Über eine neue Terpenreaktion. *Zentralbl. f. d. med. Wissensch.* 1884. 17.
310. Leo, H., Über die Ausnutzung des Glycerins im Körper und seine Bestimmung im Harn. *Pflügers Archiv.* 93, 269. 1902.
311. Lesnik, M., Über einige Ester der Salizylsäure und ihr Verhalten im Organismus. *Archiv f. exp. Path.* 24, 167. 1887.
312. Levy, H., Über das Verhalten einiger Thiophenderivate, insbesondere der α -Thiophensäure im tierischen Organismus. *Inaug.-Diss.* Königsberg 1889. (Bei Jaffé.)
313. Lewin, L., Über den Einfluss des Glycerins auf den Eiweissumsatz. *Zeitschr. f. Biol.* 15, 243. 1879.
314. Derselbe, Untersuchungen über Wirkung und Verhalten des Tannins im Tierkörper. *Virchows Archiv.* 81, 74. 1880.
315. Derselbe, Untersuchungen über das chemische und pharmakologische Verhalten der Folia uvae ursi und des Arbutins im Tierkörper. *Virchows Archiv.* 92, 517. 1883.
316. Derselbe, Das Verhalten des Santonins im Tierkörper und seine therapeutische Verwendung. *Jahresber. f. Tierchemie.* 13, 215. 1883.
317. Derselbe, Über allgemeine und Hautvergiftung durch Petroleum. *Virchows Archiv.* 112, 35. 1888.
318. Derselbe, Die Wirkungen des Phenylhydroxylamin. *Arch. f. exp. Path.* 35, 401. 1895.
319. Lewin u. Rosenthal, Das Verhalten des Chrysarobins bei äusserlicher und innerlicher Anwendung. *Virchows Archiv.* 85, 118. 1881.

320. Linossier et Barjon, Influence de la réaction de l'urine sur l'élimination du bleu de méthylène. C. r. soc. biol. 50, 323. 1898.
321. Linossier et Lannois, Note sur l'absorption du galacol par la peau. C. r. soc. biol. 46, 108. 1894.
322. Dieselben, Note sur l'absorption des vapeurs de galacol par la peau. C. r. soc. biol. 46, 214. 1894.
323. Dieselben, Note sur l'absorption du salicylate de méthyle par la peau saine. C. r. soc. biol. 48, 318. 1896.
324. Liebreich, O., Das Chloralhydrat. Berlin 1871. Zitiert nach Kast.
325. Likhatscheff, A., Über das physiologische Verhalten der Gentisinsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 21, 422. 1895.
323. Lindemann, W., Zur Toxikologie der organischen Phosphorverbindungen. Archiv f. exper. Path. 41, 191. 1898.
327. Loebell u. Vis, Das Analgen, ein neues Nervinum. Deutsche med. Wochenschr. 1892. 1005.
328. Loew, O., Über das Verhalten der Chinasäure zu den Spaltpilzen. Ber. d. d. chem. Gesellsch. 14, 450. 1881.
329. Lommel, Über die Herkunft der Oxalsäure im Harn. Deutsches Archiv f. klin. Med. 63, 599. 1899.
330. Lo Monaco, O., Über den Aufbau der Formel des α -Oxysantonins. Jahresber. f. Tierchemie. 27, 110. 1897.
331. v. Longo, Über das Verhalten des Asparagins und der Bernsteinsäure im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1, 213. 1877.
332. Löwenthal, Julius, Über die physiologischen und toxikologischen Eigenschaften der Lupinenalkaloide. Inaug.-Diss. Königsberg 1888. (Unter Jaffé.)
333. Luchsinger, B., Zur Glykogenbildung in der Leber. Pflügers Archiv. 8, 289. 1874.
334. Derselbe, Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Glykogens. Diss. Zürich 1875. S. 48 f.
335. Derselbe, Experimentelle Hemmung einer Fermentwirkung des lebenden Tieres. Pflügers Archiv. 11, 502. 1875.
336. Lusini, V., Über die physiologische Wirkung des Sulfaldehyds. Ann. di chim. e di farmacolog. 11, 297. Refer. nach chem. Zentralbl. 1890. 2, 155.
337. Derselbe, Über die biologische Wirkung der Ureide mit Beziehung auf ihre chemische Konstitution. Chem. Zentralbl. 1896. 2, 311 u. 838.
338. Lustgarten, S., Über den Nachweis von Jodoform, Naphtol und Chloroform in tierischen Flüssigkeiten und Organen. Monatsh. f. Chemie. 8, 715. 1882.
339. Luzzatto, M., Zur Physiologie der Oxalsäure und Oxalursäure im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 37, 225. 1902.
340. Maas, Pharmakodynamische und klinische Untersuchungen über die Wirkungsweise des Analgens und seines Spaltungsproduktes, des Äthoxyaminochinolins. Zeitschr. f. klin. Med. 28, 189. 1895.
341. Mac Kenzie, A., Die Spaltung der β -Oxybuttersäure in ihre optisch aktiven Komponenten. Chem. Zentralbl. 1902. 2, 1409.
342. Majert u. Schmidt, Zur Kenntnis des Spermins, dessen Nichtidentität mit Piperazin, dem sogenannten Äthylenimin Ladenburgs. Ber. der deutsch. chem. Gesellschaft. 24, 241. 1891.
343. Mainet et Combemale, Recherches de la toxicité de la colchicine. Jahresber. d. Pharmazie. 1887. 647.
344. Maly u. Andreasch, Studien über Koffein und Theobromin. 5. Abhandlung. Monatsh. f. Chemie. 4, 383. 1884.
345. Mallèvre, Alfr., Der Einfluss der als Gärungsprodukte der Zellulose gebildeten Essigsäure auf den Gaswechsel. Pflügers Archiv. 49, 460. 1891.
346. Mann, Dixon, On the rate of absorption and elimination in strychnine poisoning. Medical chronicle. May 1889. Zitiert bei Ipsen.

347. Manquat, A., Élimination des sels de quinine à doses thérapeutiques. *Compt. rend. soc. biol.* 51, 941. 1899.
348. Maragliano, E., Über das Kairin. *Zentralbl. f. d. med. Wiss.* 1884. 673.
349. Maraldi, G., Über die Ausscheidung des Bromalhydrats aus dem Organismus durch den Harn. *Chem. Zentralbl.* 1906. 1, 781.
350. Marfori, P., Pharmakologische Untersuchungen über Hydrastin, Berberin und einige Derivate derselben. *Archiv f. exp. Path.* 27, 161. 1890.
351. Derselbe, Über die Umwandlungen einiger Säuren der Oxalsäurereihe im menschlichen Organismus. *Jahresber. f. Tierchemie.* 20, 70. 1890.
352. Derselbe, Chemische und physiologische Untersuchungen über das Guajakol. *Chem. Zentralbl.* 1890. 2, 155.
353. Derselbe, Ricerche farmacologiche sul gruppo degli acidi diossibenzoici e aldeidi corrispondenti. *Ann. di chimica e farmacol.* 24, 481. 1896.
354. Derselbe, Über die Veränderungen einiger Säuren der Oxalsäurereihe durch den Organismus. *Jahresber. f. Tierchemie.* 26, 74. 1896.
355. Derselbe, Das Verhalten der Oxalsäure im Organismus. *Jahresber. f. Tierchemie.* 27, 80. 1897.
356. Derselbe, Ricerche chimiche e farmacologiche sugli ossimetilantrachinoni. *Ann. di chimica e farmacol.* 31, 86. 1900.
357. Marmé, W., Untersuchungen zur akuten und chronischen Morphinvergiftung. *Deutsche med. Wochenschr.* 1883. Nr. 14.
358. Derselbe, Neue Untersuchungen über die Wirkungen des Cytisinnitrats. *Göttinger Nachrichten d. Gesellsch. d. Wiss.* 1871. Ref. nach Virchow-Hirsch. *Jahresber.* 1871. 1.
359. Derselbe, Beobachtungen zur Pharmakologie des Salizin. *Göttinger Nachrichten.* 1878. 229 u. 373.
360. Marquis, E., Über den Verbleib des Morphins im Organismus der Katze. *Dorpat. pharm. Arb.* 14, 118. 1896.
361. Masing, P. G. A., Beiträge für den gerichtlich-chemischen Nachweis des Strychnins und Veratrina in tierischen Flüssigkeiten und Geweben. *Magister-Abhandlung.* Dorpat 1868. (Unter Dragendorff.)
362. Mauthner, J., Über das Verhalten des β -Naptols im Organismus nach Applikation auf die Haut. *Jahresber. f. Tierchemie.* 11, 230. 1881.
363. Derselbe, Zitiert bei Loebisch, Anleitung zur Harnanalyse. 2. Aufl. S. 370.
364. Mavrojanis, Variations dans l'élimination des bleu de méthylène. *C. r. soc. biol.* 50, 263. 1898.
365. Mayer, Arthur, Über die Menge des Rhodans im menschlichen Speichel und Harn bei Gesunden und einigen Krankheitszuständen. *Archiv f. klin. Med.* 79, 209. 1904.
366. Mayer, H., Über Trichloressigsäure und Trichlorbuttersäure. *Archiv f. exp. Path.* 21, 97. 1886.
367. Mayer, Paul, Über die Ausscheidung und den Nachweis der Glykuronsäure im Harn. *Berl. klin. Wochenschr.* 36, 591 u. 617. 1899. Zitiert nach *Chem. Zentralbl.* 1899. 2, 450.
368. Derselbe, Über das Verhalten der d-Glukonsäure im Organismus. *Ber. d. d. chem. Ges.* 34, 492. 1901.
369. Derselbe, Über Indoxyl-, Phenol- und Glykuronsäureausscheidung beim Phlorhizin-diabetes. *Hofmeisters Beitr. z. chem. Phys. u. Path.* 2, 225. 1902.
370. Derselbe, Experimentelle Beiträge zur Frage des intermediären Stoffwechsels der Kohlehydrate. 1. Mitteilung. Über Äthylenglykol und Glykolaldehyd. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 38, 135. 1903.
- 370a. Derselbe, Über das Verhalten des Glukoseäthylmercaptols im Organismus. *Festschrift für Ernst Salkowski.* Berlin 1904. S. 255.
371. Derselbe, Über das Verhalten der Diaminosäuren im Tierkörper. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 42, 59. 1904.
372. Meissner u. Shepard, Untersuchungen über das Entstehen der Hippursäure im tierischen Organismus. Hannover 1876. Zitiert nach Stadelmann.

373. Mendel, Die Anwendung des Antipyrin bei Nervenkrankheiten. *Therap. Monatsh.* 1, 259. 1897.
374. Mercier, De l'antipyrine dans l'urine. *Journ. de pharm. et de chimie.* 5 Sér. 21, 195. 1890.
375. v. Mering, Nitrobenzolvergiftung bewirkt keine Zuckerausscheidung im Harn. *Jahresbericht f. Tierchemie.* 5, 61. 1875.
376. Derselbe, Zur Glykogenbildung in der Leber. *Pflügers Archiv.* 14, 274. 1877.
377. Derselbe, Über das Verhalten des Chloralhydrats und Butylchloralhydrats im Organismus. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 6, 480. 1882.
378. Derselbe, Über das Schicksal des Kairin im menschlichen Organismus. *Zeitschr. f. klin. Med.* 7, Suppl. 149. 1884.
379. Derselbe, Diabetes mellitus II. *Zeitschr. f. klin. Med.* 16, 481. 1889.
380. v. Mering u. Musculus, Über einen neuen Körper im Chloralharn. *Ber. d. d. chem. Ges.* 8, 662. 1875.
381. Merkel, A., Stoffwechselprodukte des Chinins. *Archiv f. exp. Path.* 47, 159. 1902.
382. Meyer, Gustav, Über Vergiftungen durch Kartoffeln. *Archiv f. exp. Path.* 36, 361. 1895.
383. Meyer, Hans, Über Aloe. *Archiv f. exp. Path.* 28, 186. 1891.
384. Modica, O., Azione e trasformazione dell' esculina nell' organismo. *Ann. d. chim. e di farm.* 18, 12. 1898.
385. Derselbe, Ricerche farmacologiche sulle idramidi etc. *Ann. di chim. e di farm.* 20, 257. 1894.
386. Derselbe, Pharmakologische Untersuchungen über Hydramide etc. II. Furfuramid und Furfurin. *Annal. di Chim. e Farm.* 28, 247. *Ref. Chem. Zentralbl.* 1896, 2, 810.
387. Derselbe, Über den toxikologischen Nachweis von Atropin in der menschlichen Leiche und über die Hauptelemente dieser Frage. *Jahresber. f. Tierchemie.* 28, 136. 1898.
388. Mollé u. Kleist, Veronal. Arbeiten a. d. pharmazent. Institut der Univers. Berlin 2, 159. 1905. Auch *Therap. d. Gegenwart.* 1904. Aug.
389. Moritz u. Prausnitz, Studien über den Phlorhizindiabetes. *Zeitschr. f. Biol.* 27, 81. 1890.
390. Mörner, K. A. H., Stoffwechselprodukte des Acetanilids im menschlichen Körper. *Zeitschrift f. physiol. Chemie.* 13, 12. 1888.
391. Derselbe, Die Umwandlungsprodukte des Phenacetins im menschlichen Organismus. *Jahresber. f. Tierchemie.* 19, 80. 1889.
392. Mörner, C. Th., Zur Kenntnis des Verhaltens der Gallus- und Gerbsäure im Organismus. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 16, 255. 1891.
393. Morro, W., Zur Wirkung des Sulfonals, Trionals und Tetronals. *Deutsche medizin. Wochenschr.* 1894. Nr. 34. *Ref. nach Jahresber. f. Tierchemie.* 24, 88. 1894.
394. Mosse, M., Über das Verhalten des Orthoforms im Organismus. *Deutsche medizin. Wochenschr.* 1893. 405–407.
395. Mosse u. Neuberg, Über den physiologischen Abbau von Jodalbumin. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 27, 427. 1903.
396. Mosso, U., Quantitative Untersuchungen über die Ausscheidung der Salizylsäure und der Umwandlungsprodukte des Benzylamins aus dem tierischen Organismus. *Archiv f. exp. Path.* 23, 267. 1890.
397. Mosso u. Faggioli, Über die physiologische Wirkung des Phenokolls. *Archiv f. exp. Path.* 32, 402. 1893.
398. Mouneyrat, A., Über die Verteilung des medikamentösen Arsens in Form von Natrium-methylarsinat im Organismus und seine Ausscheidung. *Chem. Zentralbl.* 1903, 1, 981.
399. Müller, Fr., Beobachtungen über Antipyrin. *Jahresber. f. Tierchemie.* 14, 242. 1884.
400. Derselbe, Über Anilinvorgiftung. *Jahresber. f. Tierchemie.* 18, 87. 1888.
401. Derselbe, Über Acetphenetidin. *Therap. Monatsh.* 2, 355. 1888.
402. Munk, J., Zur Kenntnis der phenolbildenden Substanz im Harn. *Pflügers Archiv.* 12, 142. 1876.

403. Munk, J., Über das Vorkommen von Sulfocycansäure im Harn und ihre quantitativen Verhältnisse. *Virchows Archiv.* 69, 354. 1877.
404. Munk, J., Die Eigenschaften des Harns nach innerlichem Gebrauch von Rheum und Santonin. *Virchows Archiv.* 72, 136. 1878.
405. Derselbe, Die physiologische Bedeutung und das Verhalten des Glycerins im Organismus. *Virchows Archiv.* 70, 119. 1879.
406. Mussi, U., Gerichtlich-chemische Untersuchungen über die akute Kokainvergiftung. Zitiert nach Jahresber. d. Pharmazie. 1888. 553.
407. v. Nencki, L., Über das Verhalten einiger aromatischer Verbindungen im Tierkörper. *Archiv f. exp. Path.* 1, 420. 1873.
408. v. Nencki, M., Die Oxydation der aromatischen Verbindungen im Tierkörper. *Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abteilung.* 1870. 399.
409. Derselbe, Die Oxydation von Acetophenon im Tierkörper. *Journ. f. pr. Chemie. N. F.* 18, 288. 1878.
410. Derselbe, Über die Spaltung der Säureester der Fettreihe und der aromatischen Verbindungen etc. *Archiv f. exp. Path.* 20, 367. 1886.
411. Derselbe, Über das Verhalten der aromatischen Oxyketone im Tierkörper. *Ber. d. d. chem. Ges.* 27, 2732. 1894.
412. v. Nencki u. Boutmy, Über den Einfluss der Carboxylgruppe auf die toxische Wirkung aromatischer Substanzen. *Archiv f. exp. Path.* 30, 300. 1892.
413. v. Nencki u. Giacosa, Über die Oxydation der aromatischen Kohlenwasserstoffe im Tierkörper. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 4, 336. 1880.
414. v. Nencki, L., u. Jaworski, Apolysin, ein neues antifebriles und analgetisches Mittel. *Jahresber. f. Tierchemie.* 25, 68. 1895.
415. v. Nencki u. Lesnik, Über das Verhalten des α - und β -Naphthol im Organismus. *Ber. d. d. chem. Gesellsch.* 19, 15, 34. 1886.
416. v. Nencki u. Sieber, Über eine neue Methode, die physiologische Oxydation zu messen und über den Einfluss der Gifte und Krankheiten auf dieselbe. *Pflügers Archiv.* 81, 319. 1883.
417. v. Nencki u. Ziegler, Die Oxydation des Kampfercymols im Tierkörper. *Ber. d. d. chem. Ges.* 5, 749. 1872.
418. Neubauer, O., Über Glykuronsäurepaarung bei Stoffen der Fettreihe. *Archiv f. exp. Path.* 46, 133. 1901.
419. Neuberg u. Langstein, Ein Fall von Desamidierung im Tierkörper; zugleich ein Beitrag zur Frage nach der Herkunft des Glykogens. *Verhandl. der physiol. Gesellsch. Berlin* 1903.
420. Neuberg u. Weiss, Ergebnisse der Physiologie 3. 1. Abt. 443. 1904.
421. Neumann, Max, Untersuchungen über die Ausscheidung des Morphins und Kodeins bei Kaninchen. *Inaug.-Diss. Königsberg* 1893. (Unter Jaffé.)
422. Nicloux, M., Injection intraveineuse de glycérine; dosage de la glycérine dans le sang; élimination par l'urine. *C. r. de l'acad. des sciences* 136, 559; 137, 70. 1903. Ingestion de glycérine; dosage de la glycérine dans le sang; élimination par l'urine. *C. r. soc. biol.* 55, 1014. 1903.
423. Nicolaier, A., Experimentelles und Klinisches über Urotropin. *Zeitschr. f. klin. Med.* 38, 350. 1899.
424. Derselbe, Über Urotropin, Methylenzitronensäure und methylenzitronensaures Urotropin (Helmitol-Bayer, Neu-Urotropin-Schering). *Deutsches Archiv f. klin. Med.* 81, 181. 1904.
425. Oechsner de Coninck, Sur le passage de la pyridine à travers l'organisme. *C. r. soc. biol.* 39, 755. 1887. Sur l'élimination de la pyridine. *C. r. soc. biol.* 40, 376. 1888.
426. Oelkers, Ludw., Über Oxaminsäure. *Ber. d. d. chem. Gesellsch.* 22, 1566. 1889.
427. Pander, E., Beiträge zu dem gerichtlich-chemischen Nachweis des Brucins, Emetins und Physostigmins in tierischen Flüssigkeiten und Geweben. *Inaug.-Diss. Dorpat* 1871. (Unter Dragendorff.)

428. Pascheles, W., Versuche über die Umwandlung der Cyanverbindungen im Tierkörper. *Archiv f. exp. Path.* 84, 281. 1894.
429. Paschkis, H., Über die arzneiliche Wirkung des Arbutins. *Wien. med. Presse.* 1884 396. Zitiert nach Grisson.
430. Pellacani, P., Zur Pharmakologie der Kampfergruppe. *Archiv f. exp. Path.* 17, 369. 1883.
431. Derselbe, Ricerche ulteriori sopra alcune condizioni di autointossicazione acida dell'organismo. *Terap. moderna* 1890. Ref. nach Hermann-Schwalbe. *Jahresber.* 19, 2, 453. 1890.
432. Penzoldt, F., Über einige Erscheinungen am Harn nach Naphtalingebrauch. *Arch. f. exp. Path.* 21, 34. 1886.
433. Perles, Max, Beiträge zur Kenntnis der Wirkungen des Solanins und Solanidins. *Archiv f. exp. Path.* 26, 88. 1890.
434. Personne, J., Recherches sur la quinine éliminée par les urines. *Journ. de Chim. et Pharm.* 28, 354. 1878.
435. Petri, Kairin bei Phthise, sowie über den Nachweis einer danach im Harn auftretenden Ätherschwefelsäure. *Zentralbl. f. d. med. Wiss.* 1884. 305.
436. Piotrowski, J., De quorundam acidorum organicorum in organismo humano mutationibus. *Inaug.-Diss.* Dorpat 1866. (Unter Buchheim.)
437. Pisenti, G., Über die physiologische Wirkung des Thallin. *Jahresber. f. Tierchemie.* 15, 72. 1885.
438. Pittinger, X., Zum Glykogengehalt der Leber von Kaninchen bei Phloridzindibabetes. *Inaug.-Diss.* Würzburg 1895. (Unter Kunkel.)
439. Plósz, P., Über die Wirkung und Umwandlung des Glyzerins im tierischen Organismus. *Pflügers Arch.* 16, 153. 1878.
440. Plugge, C., Über die Wahrscheinlichkeit einer Veränderung des Strychnins in dem tierischen Organismus etc. *Archiv d. Pharmazie.* 1883. 641.
441. Derselbe, Abscheidung des Strychnins aus dem tierischen Organismus. *Ebenda* 1885. 833.
442. Pohl, J., Über Aufnahme und Verteilung des Chloroforms im tierischen Organismus. *Archiv f. exp. Path.* 24, 252. 1891.
443. Derselbe, Über die Oxydation des Methyl- und Äthylalkohols im Tierkörper. *Archiv f. exp. Path.* 31, 281. 1893.
444. Derselbe, Über den oxydativen Abbau der Fettkörper im tierischen Organismus. *Archiv f. exp. Path.* 37, 413.
445. Pollack, L., Über das Schicksal der Rhodanate im tierischen Organismus. *Hofmeisters Beitr. zur chem. Physiol. u. Path.* 2, 430. 1902.
446. Pommerrenig, E., Über Guanidinzerersetzung im Tierkörper. *Hofmeisters Beitr. zur chem. Phys. u. Path.* 1, 561. 1902.
447. Preusse, C., Über die Entstehung des Brenzkatechins im Tierkörper. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 3, 329. 1878.
448. Derselbe, Zur Kenntnis der Oxydation aromatischer Substanzen im Tierkörper. *Zeitschrift f. physiol. Chemie.* 5, 57. 1880.
- 448a. Derselbe, Über das Verhalten des Vanillins im Tierkörper. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 4, 209. 1880.
449. Prévost, J. L., Recherches expérimentales relatives à l'action de la vératrine. *Compt. rend. soc. biol.* 1866. Auch *Neues Repert. d. Pharmazie.* 17, 302. 1867.
450. Pflibram, E., Zur Lehre von den physiologischen Wirkungen karbozyklischer Säuren. *Archiv f. exp. Path.* 51, 372. 1904.
451. Prior, Über den Einfluss des Chinins auf den Stoffwechsel des gesunden Organismus. *Pflügers Archiv.* 84, 237. 1884.
452. Pruszyński, J., Über das Verhalten der Aminosalzyllsäuren im Organismus. *Jahresbericht f. Tierchemie.* 22, 76. 1892.
453. Pugliese, A., L'eliminazione del fenolo negli animali a digiuno etc. *Ann. di chim. e di farmacol.* 20, 1. 1894.

454. Purpus, E., Untersuchungen über die Ausscheidungsdauer verschiedener Arzneimittel durch den Harn bei Gesunden und Kranken. Inaug.-Dissertation. Erlangen 1898. (Unter Fleischer.)
455. Quaedvlieg, Die Schicksale des äusserlich angewendeten Jodoforms und Jodols. Jahresbericht f. Tierchem. 17, 218. 1887.
456. Quincke, Über das Verhalten des Harns nach Gebrauch von Kopaivabalsam. Archiv f. exper. Path. 17, 273. 1883.
457. Quinquaud et Fournioux, Note sur l'aristol. C. r. soc. biol. 42, 406. 1890.
458. Rabuteau, Sur les propriétés anésthésiques et le mode d'élimination de l'iodure d'éthyle. Gaz. méd. 1878. 506. Ref. nach Virchow-Hirschs Jahresber. 1878. 400.
459. Derselbe, Recherches sur les propriétés physiologiques et le mode d'élimination du bromure d'éthyle. Gaz. méd. 1880, 385. Ref. nach Jahresber. f. Tierchemie. 10, 278.
460. Derselbe, Physiologische Eigenschaften, Ausscheidung und therapeutische Anwendung des phenolsulfosauren Natrium. Jahresber. f. Tierchemie. 11, 195. 1881.
461. Derselbe, Untersuchungen über Wirkung und Ausscheidung der Kakodylsäure. Jahresbericht f. Tierchemie. 12. 96. 1882.
462. Derselbe, Untersuchungen über die Wirkungen und Ausscheidung von Ferrocyannatrium und Platincyannatrium. Jahresber. f. Tierchemie. 13, 65. 1883.
463. Radecki, Die Cantharidinvergiftung. Inaug.-Diss. Dorpat 1866. (Unter Dragendorff.)
464. Radzwillowicz, R., Über Cytisin. Dorpat. pharmakol. Arbeiten. 2, 56. 1888.
465. Raimann, Über Wirkung und Ausscheidung grosser Dosen Paraldehyd. Jahresber. f. Tierchemie. 29, 97. 1899.
466. Ranke, H., Journ. f. prakt. Chem. 56, 15. 1852. Cit. nach Scheffer und Grisson.
467. Rautenfeld, Über die Ausscheidung des Strychnins. Dissertation Dorpat 1884.
468. Rehns, J., Contribution à l'étude des muscles privilégiés quant à l'oxygène disponible. Arch. internat. de pharmacodynamie. 8, 208. 1901.
469. Reitzenstein, A., Untersuchungen über die Ausscheidung des Aldehyds im Organismus. Inaug.-Diss. Würzburg 1894. (Bei Kunkel.)
470. Rekowaki, Das Gallacetophenon als Ersatz des Pyrogallols. Therap. Monatsschr. 5, 487. 1891.
471. Rekowaky, L., Sur l'action physiologique du méthylmercaptan. Archiv des sciences biol. (St. Pétersbourg.) 2, 201. 1893.
472. Repond, P., Über die antiseptische Wirkung des Salizylresorcinketons. Inaug.-Diss. Bern 1883. (Unter Nencki.)
473. Reymond, Ernest, Dédoublement de l'amygdaline. Diss. inaug. Bern 1876. (Unter Valentin.)
474. Reynaud et Olmer, Valeur du chromogène, diagnostic de la perméabilité rénale par l'épreuve du bleu de méthylène. C. r. soc. biol. 51, 817. 1899.
475. Rimini, Biologische Oxydation des Fenchons. Chem. Zentralbl. 1901. 1, 1227.
476. Ritter, Ad., Über die Resorptionsfähigkeit der menschlichen Haut. Archiv f. klin. Med. 34, 143. 1883.
477. Derselbe, Zur Frage der Hautresorption. Berl. klin. Wochenschr. 1886. 809.
478. Röhl, M., Über akute und chronische Intoxikationen durch Nitrokörper der Benzolreihe. Inaug.-Diss. Rostock 1890. (Unter O. Nasse.)
479. Röhmman, F., Über das p-Jodoanisol (Isoform) und sein Verhalten im tierischen Organismus. Biochem. Zentralbl. 3, 688. 1905.
480. Rosenberg, P., Nachweis freien Formaldehyds im Blute nach interner Anwendung. Therapie d. Gegenw. 1905. 160.
481. Rosendahl, Pharmakologische Untersuchung über Aconitum septentrionale Koelle. Dorpat. pharmak. Arbeiten. 11—12, 61. 1895.
482. Rosenfeld, Fr., Über das Verhalten des Phenylglycins im tierischen Organismus. Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. 4, 379. 1903.
- 482a. Derselbe, Über die Wirkung des Strychninbrommethyllats im Tierkörper. Festschrift für Ernst Salkowski. Berlin 1904. S. 347.

483. Rost, E., Über die Ausscheidung der Gerbsäure und einiger Gerbsäurepräparate (Tannalbin und Tannigen) aus dem tierischen Organismus. *Archiv f. exp. Path.* 88, 346. 1897.
484. Derselbe, Zur Kenntnis der Schicksale der Gerbsäure im tierischen Organismus. *Ber. d. Marburger Ges. zur Bef. der ges. Naturw.* 1898. März.
485. Derselbe, Über das Schicksal des oOxychinolins und über die Ausscheidung der gepaarten Schwefelsäuren im Harn des Hundes, nebst einem Anhang über die Zusammensetzung des Chinosols. *Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt.* 15, 288. 1899.
486. Rovighi, Die Ätherschwefelsäuren im Harn. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 16, 20. 1891.
487. Rymasz, A., Ein Beitrag zur Toxikologie der Pikrinsäure. *Inaug.-Diss.* Dorpat. 1889. (Unter Dragendorff.)
488. Saarbach, L., Über die Wirkung des Azobenzols auf den Tierkörper, sowie über einige Veränderungen des Blutfarbstoffs. *Zentralbl. f. d. med. Wiss.* 1881. Nr. 39.
489. Sabbatani, Pharmakologische und chemische Untersuchungen über die Acetondikarbon- und Zitronensäure. *Jahresber. f. Tierchemie.* 29, 126. 1899.
490. Sabrazès u. Frésals, Wirkung von Tannin auf die Diurese und auf die Ausscheidung der Xanthinkörper. *Jahresber. f. Tierchemie.* 29, 309. 1899.
491. Salliet, Untersuchungen über die Ausscheidung des Kreosots durch den Urin. *Jahresberichte f. Tierchemie.* 18, 254. 1898.
492. Salaskin u. Kowalevsky, Das Schicksal des Glykokolls im Organismus des Hundes. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 42, 410. 1904.
493. Salkowski, E., Verhalten einiger Sulfosäuren im tierischen Organismus. *Pflügers Archiv.* 4, 91. 1871.
494. Derselbe, Über die Entstehung der Schwefelsäure und das Verhalten des Taurins im tierischen Organismus. *Virchows Archiv.* 58, 460. 1878.
495. Derselbe, Über Wirkung und Verhalten einiger schwefelhaltigen organischen Verbindungen im tierischen Organismus. *Virchows Archiv.* 66, 315. 1876.
496. Derselbe, Über den Vorgang der Harnstoffbildung im Tierkörper und den Einfluss der Ammoniaksalze auf denselben. *Zeitschr. f. phys. Chemie.* 1, 1. 1877.
497. Derselbe, Weitere Beiträge zur Theorie der Harnstoffbildung. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 4, 100. 1879.
498. Derselbe, Weitere Beiträge zur Kenntnis der Harnstoffbildung. Das Verhalten der Amidobenzoesäure im Tierkörper. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 7, 93. 1882.
499. Derselbe, Über das Verhalten des sogen. Saccharins im Organismus. *Virchows Archiv.* 105, 46. 1886. 110, 1887.
500. Derselbe, Über das Verhalten des Benzoessäureanhydrids im Organismus. *Zentralbl. f. d. med. Wissensch.* 25, 961. 1887.
501. Derselbe, Über das Vorkommen von Pentosen im Harn. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 27, 589. 1899.
502. Derselbe, Über die Bestimmung der Oxalsäure und das Vorkommen von Oxalursäure im Harn. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 29, 437. 1900.
503. Salkowski, E., u. H. Salkowski, Über das Verhalten der Phenyllessigsäure und Phenylpropionsäure im Organismus. *Ber. d. d. chem. Ges.* 12, 653. 1879.
504. Dieselben, Über das Verhalten der aus dem Eiweiss durch Fäulnis entstehenden aromatischen Säuren im Tierkörper. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 7, 161. 1882.
505. Sansom, Jahresber. der Pharmakognosie, Pharmazie und Toxikologie. N. F. 4, 496. 1869.
506. Schaffer, Fr., Über die Ausscheidung des dem Tierkörper zugeführten Phenols. *Journ. f. pr. Chemie.* 18, 282. 1878.
507. Scheffer, W., Das Salizin. *Diss.* Marburg 1860. (Bei Falck.)
508. Scheidemann, G., Über das Verhalten einiger Hydroxylaminverbindungen im Tierkörper. *Inaug.-Diss.* Königsberg 1892. (Bei Jaffé.)
509. Schiffer, J., Über das Vorkommen und die Entstehung von Methylamin und Methylharnstoff im Harn. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 4, 237. 1880.
510. Derselbe, Über das Schicksal des Sarkosins im menschlichen Organismus. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 5, 257. 1881.

511. Schmemmann, Beiträge zum gerichtlich-chemischen Nachweis des Codeins, Thebains, Papaverins und Narceins. Inaug.-Diss. Dorpat 1870. (Unter Dragendorff.)
512. Schmidt, Aug., Über das Verhalten einiger Chinolinderivate im Tierkörper mit Rücksicht auf die Bildung von Kynurensäure. Inaug.-Diss. Königsberg 1884. (Unter Jaffé.)
513. Schmidt, C. H. L., Jod und Jodoform, ihr Verhalten zu Eiweiss. Archiv internat. de pharmacodyn. 9, 107. 1901.
514. Derselbe, Über die Bedeutung der Jodsäurebildung bei der Jodierung des kristallisierten Eialbumins. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 34, 55. 1901.
515. Schmidt, J., Über die quantitative Hippursäurebestimmung nach Pfeiffer und über das Schicksal der Chinasäure im Organismus. Biochem. Zentralbl. 3, 568. 1905.
516. Schmidt, A. u. Chomse, Moleschotts Untersuchungen. 6, 122. 1860.
517. Schmidt u. Wichmann, Einiges über Piperazin. Ber. d. d. chem. Ges. 24, 3237. 1891.
518. Schmiedeberg, O., Das Verhältnis des Ammoniaks und der primären Monoaminbasen zur Harnstoffbildung im Tierkörper. Archiv f. exp. Path. 8, 1. 1877.
519. Derselbe, Über Oxydationen und Synthesen im Tierkörper. Archiv f. exp. Path. 14, 238. 1881.
520. Derselbe, Über Oxydationen und Synthesen im Tierkörper. Archiv f. exp. Path. 14, 306. 1881.
521. Derselbe, Über Spaltungen und Synthesen im Tierkörper. Ebenda. 14, 379. 1881.
522. Schmiedeberg u. Hans Meyer, Über Stoffwechselprodukte nach Kampferfütterung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 3, 422. 1879.
523. Schneider, R., Über das Schicksal des Koffeins und Theobromins im Tierkörper nebst Untersuchungen über den Nachweis des Morphins im Harn. Inaug.-Diss. Dorpat 1884. (Unter Dragendorff.)
524. Schotten, C., Über das Verhalten des Tyrosins und der aromatischen Oxyssäuren im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 7, 23. 1882.
525. Derselbe, Über die flüchtigen Säuren des Pferdeharns und das Verhalten der flüchtigen Fettsäuren im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 7, 375. 1883.
526. Derselbe, Über die Quelle der Hippursäure im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 8, 60. 1883.
527. Schreiber, E., Nachweis des Kryofin im Harn. Deutsche med. Wochenschr. 1897. Therap. Beil. Nr. 10.
528. v. Schroeder, W., Über die Bildung der Hippursäure im Organismus des Schafes. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 3, 323. 1879.
529. v. Schroff, Über die reifen und unreifen Früchte von Conium maculatum bezüglich ihres Gehaltes an wirksamen Bestandteilen. Neues Repert. d. Pharmazie. 19, 463. 1870.
530. Schubenko, G., Beiträge zur Pharmakologie und Pharmazie einiger aromatischer Verbindungen. Jahresber. f. Tierchemie. 13, 95. 1893.
531. Schuchardt, B., Über die Wirkungen des Anilins auf den tierischen Organismus. Archiv d. Pharmazie. 156, 144. 1861.
532. Schultzen u. Naunyn, Über das Verhalten der Kohlenwasserstoffe im Organismus. Du Bois-Reymonds Archiv 1867. 349.
533. Schultzen u. Nencki, Die Vorstufen des Harnstoffes im tierischen Organismus. Zeitschr. f. Biol. 8, 124. 1872.
534. Schulz, H., Untersuchungen über Arsenverbindungen. Archiv f. exp. Path. 11, 131, 1879 u. Ber. d. d. chem. Ges. 12, 21. 1879.
535. Schulz, O., Untersuchungen über die Wirkung des Chinon und einiger Chinonderivate. Inaug.-Diss. Rostock 1892. (Unter Nasse.)
536. Schurinoff, Materialien zur Pharmakologie des Berberins. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1885. Zitiert nach v. Bunge.
537. Schutzkwer, N., Das Koffein und sein Verhalten im Tierkörper. Inaug.-Diss. Königsberg 1882. (Unter Jaffé.)
538. Schwarz, Leo, Über die Oxydation des Acetons und homologer Ketone der Fettsäurereihe. Arch. f. exp. Path. 40, 168. 1897.

539. Schwarz, Leo, Über Bildung von Harnstoff aus Oxaminsäure im Tierkörper. Arch. f. exp. Path. 41, 61. 1898.
540. Schweder, D., Über Eserin und Eseridin. Inaug.-Diss. Dorpat 1889. (Unter Kobert.)
541. Siebel, W., Pharmakologische Untersuchungen über Salophen, ein neues Salizylsäurederivat. Therap. Monatsh. 6, 31. 1892.
542. Sieber u. Smirnow, Über das Verhalten der drei isomeren Nitrobenzaldehyde im Tierkörper. Monatsh. f. Chemie. 8, 88. 1887.
543. Siebert, C., Über die nach Benzaldehyd- und Benzoesäuredarreichung im Harn auftretenden reduzierenden Stoffe. Inaug.-Diss. Königsberg 1901. (Unter Jaffé.)
544. Smith, W. J., Über das physiologische Verhalten des Sulfonals. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 17, 1. 1892.
545. Derselbe, Über das Verhalten von Karbaminthiosäureäthylester und Thiokarbaminsäureäthylester. Jahresber. f. Tierchemie. 23, 88. 1893.
546. Derselbe, Über das Verhalten einiger schwefelhaltiger Verbindungen im Stoffwechsel. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 17, 459. 1893.
547. Derselbe, Weiteres über die Schwefelsäurebildung im Organismus. Ebenda. 24, 90. 1894.
548. Derselbe, Zur Kenntnis der Schwefelsäurebildung im Organismus. Ebenda. 24, 89. 1894.
549. Sobieranski, Über die Resorption des Vaseline von der Haut und seine Schicksale im Organismus. Archiv f. exp. Path. 31, 329. 1893.
550. Solomin, P., Zur Kenntnis der Kynurensäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 23, 497. 1897.
551. Sonnenkalb, Anilin und Anilinfarben. Leipzig 1864.
552. Sonnié-Moret, Nachweis von Cocain in Vergiftungsfällen. Zitiert nach Jahresber. d. Pharmazie. 1893, 790.
553. Speyer, Karl, Beiträge zu dem gerichtlich-chemischen Nachweis des Colchicins in tierischen Flüssigkeiten und Geweben. Inaug.-Diss. Dorpat 1870. (Unter Dragendorff.)
554. Stadelmann, E., Über die Umwandlung der Chinasäure in Hippursäure im Organismus der Säugetiere. Archiv f. exp. Path. 10, 317. 1879.
555. Steinauer, E., Über das Bromalhydrat und seine Wirkung auf den tierischen und menschlichen Organismus. Virchows Archiv. 50, 235. 1870.
556. De Stella H., Étude pharmacodynamique de la scopolamine et de l'hyoscine. Archiv intern. de pharm. 3, 381. 1897.
557. Stendel, H., Das Verhalten einiger Pyrimidinderivate im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 32, 285. 1901.
558. Derselbe, Fütterungsversuche in der Pyrimidingruppe. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 39, 136. 1903.
559. Stockmann Ralph, The action and therapeutical valur of vegetable adstringents. Brit. med. Journ. 1886. II. 1077.
560. Derselbe, Über die Ausscheidung der Gerbsäure im Harn. Archiv f. exp. Path. 40, 147. 1897.
561. Derselbe, Über die Auscheidung von Balsam durch den Urin. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1891. 352.
562. Stokvis, M., Zwei seltene Farbstoffe im Harn von Kranken. Jahresber. f. Tierchemie. 19, 462. 1889.
563. Stolnikow, Über die Bedeutung der Hydroxylgruppe in einigen Giften. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 8, 235. 1884.
564. Stolte, K., Über das Schicksal der Monoaminosäuren im Tierkörper nach Einführung in die Blutbahn. Hofmeisters Beitr. zur chem. Physiol. u. Path. 5, 15. 1903.
565. Stradomski, Die Bedingungen der Oxalsäurebildung im menschlichen Organismus. Virchows Archiv. 163, 404. 1901.
566. Straub, W., Über das Verhalten des Hamamelitamins im Säugetierkörper. Archiv f. exp. Path. 42, 1. 1899.
567. Derselbe, Pharmakologische Studien über die Substanzen der Filixsäuregruppe. Archiv f. exp. Path. 48, 1. 190.

568. Strauss, H., Über Laktophenin. *Therap. Monatsch.* 8, 442. 1894.
569. Strassmann, Fr., Untersuchungen über den Nährwert und die Ausscheidung des Alkohols. *Pflügers Archiv.* 49, 329. 1891.
570. Strassmann u. Schroedler, Über Vergiftungen mit Binitrobenzol (m.-Dinitrobenzol). *Vierteljahresschr. f. ger. Med.* 1891, Suppl. 138.
571. Stutzer, A., Physiologisches Verhalten des Saccharins. *Jahresber. d. Pharmakognosie. Pharmazie und Toxik.* 1885. 494.
572. Stüve, Über Amygdophenin, ein neues Antirheumatikum. *Zentralbl. f. inn. Med.* 16, 1113. 1895.
573. Suck, O., Über das Schicksal und die topographische Verteilung einiger aromatischer Stoffe im tierischen Organismus. *Jahresber. f. Tierchemie.* 25, 100. 1895.
574. Sundvik, E., Über die Paarungen im tierischen Organismus, besonders die Glykuronsäurepaarungen. *Jahresber. f. Tierchemie.* 16, 76. 1886.
575. Tappeiner, H., Über das Verhalten einiger Kondensationsprodukte des Chlorals mit Ketonen im Tierkörper. *Archiv f. exp. Path.* 23, 364. 1894.
576. Tauber, E., Beiträge zur Kenntnis über das Verhalten des Phenols im tierischen Organismus. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 2, 366. 1878.
577. Derselbe, Über das Schicksal des Morphins im tierischen Organismus. *Archiv f. exp. Path.* 27, 336. 1890.
578. Derselbe, Über das Schicksal des Kodeins im tierischen Organismus. *Inaug.-Diss.* Strassburg 1892. (Unter Schmiedeberg)
579. Thesen, J. E., Über Phenylglycin und Phenylglycin-o-Karbonsäure. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 23, 23. 1897.
580. Thielick, P., Beiträge zum gerichtlich-chemischen Nachweise des Cinchonidin. *Inaug.-Diss.* Dorpat 1884. (Unter Dragendorff.)
581. Thiem u. Fischer, Verhalten des Chloroforms im Organismus. *Chem. Zentralbl.* 1890. 1, 409.
582. Thierfelder u. v. Mering, Das Verhalten tertiärer Alkohole im Organismus. *Zeitschrift f. physiol. Chemie.* 9, 511. 1885.
583. Tiedemann u. Gmelin, Versuche über die Wege, auf welchen Substanzen aus dem Magen- und Darmkanal ins Blut gelangen. Heidelberg 1890.
584. v. Tiesenhausen, H., Beitrag zum Nachweis des Chlorals in tierischen Flüssigkeiten. *Inaug.-Diss.* Dorpat 1885. Refer. nach *Jahresber. f. Tierchemie.* 16, 74. 1886.
585. Tomaszewicz, A., Die Wirkung des Chlorals und der Trichloressigsäure. *Pflügers Archiv.* 9, 35. 1874.
586. Toth, L., Versuche über subkutane Injektion des Chloroforms. *Jahresber. f. Tierchemie.* 17, 73. 1887.
587. Totze, M., Einige Versuche über den Verbleib des Morphins im tierischen Organismus. *Chemiker-Ztg.* 27, 1239. 1903.
588. Treitenfeld, B. A., Beiträge zur Toxikologie des Ortho- und Paratoluidins. *Inaug.-Diss.* Dorpat 1888. (Unter Dragendorff.)
589. Tschirwinsky, N., Über den Einfluss des Glycerins auf die Zersetzung des Eiweisses im Tierkörper. *Zeitschr. f. Biol.* 15, 252. 1879.
590. Tuschnow-Philippoff, Über das Verhalten der Mekonsäure, Komensäure und Komenaminsäure im tierischen Organismus. *Archiv f. exp. Path.* 51, 183. 1904.
591. Umbach, C., Über den Einfluss des Antipyrins auf die Stickstoffausscheidung. *Archiv f. exp. Path.* 21, 161. 1886.
592. Ustimowitsch, C., Über die angebliche zuckerzersetzende Eigenschaft des Glycerins. *Pflügers Archiv.* 13, 453. 1876.
593. Ure, A., On hippuric acid and its tests. *Pharmaceutical Journal and Transactions.* 1, 24. 1841.
594. Ville, I., Transformation dans l'économie de l'acide sulfanilique en acide sulfanilicarbamique. *Compt. rend. de l'acad.* 114, 228. 1892.
595. Vindevogel, H., Über Urotropin. *Jahresber. f. Tierchemie.* 32, 124. 1902.

596. Vitali, D., Reaktionen des Cocains und Ekgonins. *L'Orosi* 14, 1. Zitiert nach Chem. Zentralbl. 1881. 1, 667.
597. Derselbe, Vergiftung mit Pyrogallol und dessen Nachweis in gerichtlichen Fällen. *Jahresbericht der Pharmazie*. 1894. 827.
598. Derselbe, Die Giftigkeit des Martiusgelbs und dessen toxikologische Untersuchung. *Jahresber. d. Pharmazie*. 1894. 828.
599. Derselbe, Einige neue Untersuchungen betreffend den Übergang von durch Inhalation gereichtem Chloroform in den Urin. *Chem. Zentralbl.* 1899. 2, 61.
600. Derselbe, Beitrag zum chemisch-toxikologischen Studium des Sulfonals und analoger Verbindungen. *Chem. Zentralbl.* 1900. 2, 646.
601. Vitali u. Tornari, Beitrag zum toxikologisch-chemischen Studium des Chloralhydrats. *Jahresber. f. Tierchemie*. 15, 89, 1885.
602. Vogt, E., Über das Auftreten von Morphin im Harn und den Fäces von Morphiumpersonen. *Archiv d. Pharmazie* 3. R. 7, 23. 1875.
603. Voigt, C., Cotarnin und Hydrastinin. *Inaug.-Diss.* Leipzig 1896. (Unter R. Boehm.)
604. Voisin u. Hauser, *Gazette hebdom. de méd.* 1897. 493. Zitiert nach Achard.
605. Vulpius, Nachweis von Antifebrin. *Apotheker-Ztg.* 1887. 153.
606. Wagener, I. H., Über die Ausscheidung des Chloroforms durch die Nieren. *Jahresber. f. Tierchemie*. 30, 366. 1900.
607. Waldvogel, Ein Beitrag zur Wirkung der optisch-aktiven β -Oxybuttersäure und ihrer Salze. *Zentralbl. f. inn. Med.* 19, 845. 1898.
608. Walko, K., Über Reduktion und Wirkungen aromatischer Nitrokörper. *Archiv f. exp. Path.* 46, 181. 1901.
609. Derselbe, Ein Beitrag zur Filixvergiftung. *Deutsches Archiv f. klin. Med.* 63, 348. 1899.
610. Weintraud, W., Über die Beziehungen der Laevulinsäure zur Acetonurie. *Archiv f. exp. Path.* 34, 367. 1894.
611. Weiske, H., Untersuchungen über die Hippursäurebildung im Körper der Herbivoren bei Verabreichung verschiedenartiger Futtermittel. *Zeitschr. f. Biol.* 12, 241. 1876.
612. Weith, *Ber. d. d. chem. Ges.* 10, 979. 1877.
613. Welitschkowski, Beiträge zur Pharmakologie des salzsauren Chinins. *Petersb. med. Wochenschr.* 1876 Nr. 16. Zitiert nach Kleine.
614. Wendriner, Über die Zersetzung des neuen Fiebermittels Antifebrin im Körper. *Jahresber. f. Tierchemie*. 17, 60. 1887.
615. Wessely, K., Über die Fluoreszenzerscheinungen am Auge und die Ausscheidung des Fluoreszeins aus dem Körper. *Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt.* 1903. 548.
616. Weyl, Th., Über Anthrarobin und Chrysarobin. *Pflügers Archiv*. 43, 367. 1888.
617. Wiechowski, W., Über das Schicksal des Cocains und Atropins im Tierkörper. *Archiv f. exp. Path.* 46, 155. 1901.
618. Wiedemann, Beiträge zur Pharmakologie des Kampfers. *Archiv f. exp. Path.* 6, 216. 1877.
619. Wiener, H., Über das Glykokoll als intermediäres Stoffwechselprodukt. *Archiv f. exp. Path.* 40, 313. 1898.
620. Derselbe, Über Zersetzung und Bildung der Harnsäure im Tierkörper. *Archiv f. exp. Path.* 42, 379. 1899.
621. Windscheid, Fr., Experimentelles und Klinisches über Scopolamin. *Deutsches Archiv f. klin. Med.* 64, 277.
622. Wöhler, Versuche über den Übergang von Materien in den Harn. *Zeitschr. f. Physiol.* 1, 125. 1824.
623. Wöhler u. Frerichs, Über die Veränderungen, welche namentlich organische Stoffe bei ihrem Übergang in den Harn erleiden. *Liebigs Ann.* 65, 335. 1848.
624. Woerner, E., Pharmakologische Versuche mit den Brommethylenen des Morphins und Kodeins. *Riedels Berichte*. 1903. 27. (Unter Kobert.)
625. Wolkow u. Baumann, Über das Wesen der Alkaptonurie. *Zeitschr. f. physiol. Chemie*. 15, 228. 1891.

626. Yokota, Kotaro, Über die Ausscheidung des Phlorizins. Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 5, 313. 1904.
627. Zalewski, P., Untersuchungen über das Coniin in forensisch-chemischer Beziehung. Inaug.-Diss. Dorpat 1869. (Unter Dragendorff.)
628. Zeehuisen, H., Über die Umwandlung des Jodoforms im Tierkörper. Jahresber. f. Tierchemie. 23, 90. 1893.
629. Derselbe, Biologische und klinische Betrachtungen über Acidosis u. a. bei Diabetes mellitus und anderen pathologischen Zuständen. Jahresber. f. Tierchemie. 20, 825. 1899.
630. Zeller, A., Versuche über die Resorption des Jodoforms. Jahresber. f. Tierchemie. 12, 268. 1882.
631. Derselbe, Über die Schicksale des Jodoforms und Chloroforms im Organismus. Zeitschrift f. physiol. Chemie. 8, 70. 1883.
632. Ziegler, Über das Verhalten des Kampfercymols im tierischen Organismus. Archiv f. exp. Path. 1, 65. 1873.

Einleitung.

Wie im ersten Teile (diese Ergebnisse 2, I, 95) dieser Besprechung ist auch diesmal der Hauptwert auf eine möglichst vollständige Zusammenstellung der Literatur des Gebietes gelegt worden. Dass dieses Ziel in dieser zweiten Hälfte wahrscheinlich noch unvollkommener erreicht sein wird, als bei den anorganischen Verbindungen, ist begründet sowohl durch die über-grosse Fülle von Beobachtungen, ganz besonders aber durch den Umstand, dass diese über das ganze Gebiet der medizinischen und chemischen Literatur zerstreut und daher teilweise schwer auffindbar sind. Die scharfe Abgrenzung der „körperfremden Substanzen“ stiess bei den Kohlenstoffverbindungen naturgemäss auf grössere Schwierigkeiten, als bei den im ersten Teil behandelten Verbindungen. Diese Grenze ist nicht zu eng gezogen worden, etwa so, dass körperfremd = harnfremd gesetzt worden ist. Das Hauptgewicht wurde indessen auf pharmakologisch wichtige Substanzen gelegt, also auf Arzneimittel und Gifte, die deswegen eine etwas eingehendere Besprechung erfahren haben. Dagegen sind die Kohlenhydrate, die in diesen Ergebnissen bereits Cremer (1, I) und Neuberg (3, I) behandelt haben, unberücksichtigt geblieben.

Die Gruppierung des Stoffes schliesst sich im allgemeinen der Einteilung des Beilsteinschen Handbuches an. Wo im einzelnen, z. B. bei den Alkaloiden, davon abgewichen ist, wurde durch Hinweise für Orientierung gesorgt. Auf diese Weise hoffe ich das Auffinden einer bestimmten Verbindung möglichst erleichtert zu haben.

Der ursprüngliche Plan, auch die Isolierungsmethoden der Ausscheidungsprodukte aufzunehmen, musste deshalb aufgegeben werden, weil der Umfang der Abhandlung dann noch mehr angewachsen wäre. Eine allge-

meine Darstellung der Methodik zu geben, schien mir zwecklos, da sich doch im Einzelfalle immer wieder Abweichungen nötig machen, die durch die Eigenschaften der zu isolierenden Verbindung bedingt sind. So habe ich mich darauf beschränkt, nur die leichter ausführbaren Reaktionen und Methoden für den Nachweis von Giften und Arzneistoffen zu erwähnen.

A. Fettreihe.

1. Kohlenwasserstoffe.

Petroleum. Bei verschiedenen Schilderungen von Petroleumvergiftungen (vergl. Joseph) wird erwähnt, dass das Gift nach innerlicher Aufnahme in den Harn übergegangen sei. Diese Anschauung wird von Lewin auf Grund von Versuchen widerlegt und darauf hingewiesen, dass diese Angaben immer auf weibliche Individuen Bezug haben, bei denen leicht durch Abgang per anum Petroleum dem Harn sich beimischen kann.

Hingegen findet sich im Urin von Kaninchen, die mit Petroleum begossen oder eingepinselt wurden (Lassar) oder die es per os erhielten (Lewin), eine merkwürdige Substanz von kienartigem Geruch, die in ihrem Verhalten sehr an die nach Balsamgebrauch im Harn vorkommenden Harzsäuren erinnert. Durch Salpetersäure wird sie gefällt, um sich beim Erhitzen wieder zu lösen. Sie ist mit Wasserdämpfen flüchtig, löslich in Alkohol und Äther und kann durch Ausschütteln mit letzterem dem Harn entzogen werden. Es ist bemerkenswert, dass diese Substanz immer auftrat, ob Petroläther oder die höher siedenden Kohlenwasserstoffe des Petroleums eingeführt wurden.

Das unter dem Namen Vaseline bekannte Gemisch von höheren Kohlenwasserstoffen der Paraffinreihe wird, wie die Versuche v. Sobieranskis zeigen, wahrscheinlich zum grossen Teil im tierischen Organismus zerstört. In den Harn tritt unverändertes Vaseline nicht über. Ob ein dem nach Petroleumapplikation entstehenden ähnliches Umwandlungsprodukt auftritt, scheint nicht untersucht zu sein.

Von zwei ungesättigten Kohlenwasserstoffen der Fettreihe, dem Trimethyläthyl $(\text{CH}_3)_2\text{C}:\text{CH}(\text{CH}_3)$ und Oktylen C_8H_{16} , hat Neubauer festgestellt, dass sie im Organismus des Kaninchens unter Lösung der doppelten Bindung und Aufnahme von Wasser in die entsprechenden Alkohole übergehen, die im Harn als gepaarte Glykuronsäuren auftreten.

2. Haloidderivate der Kohlenwasserstoffe.

Dass bei der Narkose und bei subkutaner Applikation kleine Mengen Chloroform CHCl_3 in den Harn übergehen, ist verschiedentlich (Fubini, Toth, Thiem und Fischer, Wagener) nachgewiesen worden. Die Menge ist augenscheinlich sehr gering. Pohl fand beim Hund im Harn,

der 4 Stunden nach einer $\frac{1}{2}$ stündigen Narkose entleert worden war, nur 0,39 mg. Einige Autoren (Kast [251], Vitali) haben allerdings negative Ergebnisse erhalten, auch Wagener erhielt nur bei 2 unter 15 Narkotisierten eine positive Reaktion. Es scheint jedoch nach den Beobachtungen von Thiem und Fischer, als ob die Ausscheidung langsam vor sich ginge, da die Prüfung auf Chloroform erst in 36 Stunden nach der Narkose ein positives Ergebnis hatte. Man kann sich ganz gut vorstellen, dass das von den lipoiden Zellbestandteilen gebundene Narkotikum sehr allmählich wieder abgegeben wird. Ein Teil des Chloroforms wird unzweifelhaft im Organismus zersetzt. Dafür spricht die bei Fütterungs- und Inhalationsversuchen an Hunden beobachtete gesteigerte Ausscheidung der Harnchloride (Kast [250], Zeller). Auch diese Erscheinung zeigt sich längere Zeit hindurch (2—6 Tage), was ebenfalls auf ein längeres Verweilen im Organismus hindeutet.

Über die wiederholt nach Chloroformnarkosen beobachtete reduzierende Substanz des Harnes ist Sicheres nicht bekannt. Eine Linksdrehung des Harnes tritt nicht immer auf, und Külz ist ebenso wie Kast der Ansicht, dass diese linksdrehende Substanz im Harn chirurgischer Patienten auf resorbiertes Phenol (vom Lister-Verfahren herrührend), also Phenylglykuronsäure, zurückzuführen sei.

Der Nachweis des Chloroforms im Harn lässt sich direkt oder besser im Destillat durch die Isonitrilreaktion oder durch die beim Erwärmen mit Naphthol oder Resorcin und Kalilauge auftretende Blau- bzw. Rotfärbung nachweisen.

Wagener empfiehlt die Resorcinkaliprobe als die empfindlichste. Sie gestattet den Nachweis in 0,004%iger wässriger Chloroformlösung.

Ähnlich wie das Chloroform verhält sich, was die Steigerung der Chloridausscheidung angeht, das Methylenchlorid CH_2Cl_2 , während der Tetrachlorkohlenstoff CCl_4 nach Kast (250) keine Chlorabspaltung erfährt.

Bromoform CHBr_3 unterliegt, wie Zeller und Binz nachgewiesen haben, sowohl nach interner Einnahme wie nach Inhalation einer Zersetzung und gibt zur Ausscheidung von Bromiden Anlass.

Jodoform CHI_3 geht weder nach äusserlicher Applikation noch nach Einführung in die Bauchhöhle unverändert in den Harn über (Lustgarten, Angiolani). Durch eine grosse Zahl von Beobachtungen an Menschen und Tieren ist festgestellt worden (Falkson, Zeller, Harnack, Gründler, Quaedvlieg, Zeehuisen, Angiolani), dass es sowohl bei äusserlicher wie bei innerlicher Applikation im Organismus zerlegt wird, und Jod in Form von Jodiden und Jodaten zur Ausscheidung gelangt. Die Elimination kann sich sehr lange ausdehnen: so beobachtete Zeller nach einmaliger Applikation von 5 g Jodoform eine mehr als 5wöchentliche Dauer der Jodausscheidung, Falkson sogar eine solche von 12 Wochen Dauer. Diese verschleppte Elimination hängt mit der allmählichen Umsetzung des Jodoforms

mit den Bestandteilen der Gewebe zusammen. Wie aus den Untersuchungen von Altenburg und besonders von C. H. L. Schmidt (513) hervorgeht, wird durch tierische Gewebe, Gewebsextrakte, ja überhaupt durch eiweiss-haltige Flüssigkeiten (Blut, Eiter, Hühnereiweisslösung) aus Jodoform bei Körpertemperatur stets Jod abgespalten. Dieses reagiert, wie bereits Högyes annahm, mit dem Eiweissmolekül unter Bildung von Jodalbumin, wobei zugleich Jodid und Jodat auftreten sollen. Dieser Prozess, der das auffallende Auftreten jodsaurer Salze im Harn bei Jodoformvergiftung einfach erklärt, ist von C. H. L. Schmidt (514) eingehend studiert worden. Der lose gebundene Amidstickstoff des Eiweissmoleküls reagiert mit dem Jod und wird als Ammoniumjodat und -jodid abgespalten. In gleicher Weise reagieren auch Harnstoff und Arginin.

Neben den jodsauren und jodwasserstoffsäuren Salzen sollen nach Harnack und Gründler besonders bei Jodoformintoxikation des Menschen organische Jodverbindungen im Harn vorkommen, eine Angabe, die von Quaedy, Zeehuisen und neuerdings von Angiolani bestritten wird. So lange diese Jodverbindungen nicht isoliert sind, darf man ihr Vorkommen wohl bezweifeln, bzw. sie als sekundär entstandene Produkte betrachten, die durch Einwirkung von Jodsäure und Jodwasserstoffsäure auf normale Harnbestandteile entstanden sind. Wie leicht organische Jodverbindungen im Harn entstehen, ist von Vitali (vgl. diese Ergebnisse 2, I, 106) gezeigt worden.

Für das Bromäthyl C_2H_5Br hatte Rabuteau angegeben, dass es spurenweise unzersetzt in den Harn überginge und eine Abspaltung von Brom nicht stattfände. Dreser hat sowohl bei Tieren wie bei narkotisierten Menschen gezeigt, dass ziemlich erhebliche Mengen von Brom im Harn auftreten: so schieden Patienten nach Narkose mit 15 g Bromäthyl in den nächsten 24 Stunden 0,0628—0,3397 g Brom im Harn aus. Ob es sich hierbei um abgespaltenes Brom, also Bromid, oder um unverändertes Bromäthyl resp. um ein Umwandlungs- oder Paarungsprodukt desselben handelt, ist nicht untersucht worden, ebensowenig, ob die Ausscheidung nach 24 Stunden beendet war.

Jodäthyl C_2H_5J wird dagegen nach Rabuteau zerlegt und gibt zur Ausscheidung von Jodid im Harn Veranlassung.

3. Alkohole.

Methylalkohol, CH_3OH . Nach Einverleibung dieses Alkohols beim Menschen oder Hund tritt konstant eine gewisse Menge von Ameisensäure im Harn auf (Pohl [443]) und zwar erstreckt sich diese Ausscheidung über mehrere Tage, so dass sie erst am 3.—4. Tage ihr Maximum erreicht. Unveränderter Methylalkohol geht nicht in den Harn über. Ebensowenig findet eine Ausscheidung von gepaarter Glykuronsäure statt (Neubauer).

Vom Äthylalkohol C_2H_5OH ist dagegen festgestellt worden, dass ein gewisser sehr kleiner Bruchteil unverändert die Nieren passiert (Binz, Bodländer, Strassmann) und zwar etwa 0,6—2% der eingeführten Menge. Eine direkte Abhängigkeit des ausgeschiedenen Alkoholquantums von der Zufuhr ist bei Bodländers Selbstversuchen nicht deutlich zu erkennen, wohl aber steigt beim Hunde die Ausscheidung: nach Aufnahme von 10 ccm wird durch die Nieren nichts, nach 20 ccm 2,0—2,2%, nach 30 ccm Alkohol 2,4% ausgeschieden. Dass die Ausscheidung von der Wasserzufuhr abhängig ist, geht aus zwei Versuchen Strassmanns hervor. Er fand bei der Aufnahme verdünnter alkoholischer Getränke der viel grösseren Harnmenge entsprechend eine Steigerung des ausgeschiedenen Alkohols um das Doppelte gegenüber einem anderen Versuch, in dem das gleiche Alkoholquantum in starker Konzentration genossen worden war.

Die Dauer der Ausscheidung ist sehr kurz. Nach einer Stunde ist die Hauptmenge ausgeschieden und in der dritten Stunde werden nur Spuren entleert (Bodländer).

Ein, wenn auch geringer, Teil des Äthylalkohols erscheint nach Neubauers Untersuchungen bei Tieren in Form gepaarter Glykuronsäuren. Das Suchen nach intermediären Stoffwechselprodukten im Harn ist bisher vergeblich gewesen. Man muss mit Pohl annehmen, dass der Äthylalkohol zum grössten Teil verbrennt, ohne dass ein Bruchteil einer etwa intermediär entstehenden Säure in den Harn übergeht.

Neubauer hat ferner für eine grosse Reihe primärer und sekundärer Alkohole die Ausscheidung gepaarter Glykuronsäuren bei Hunden und Kaninchen festgestellt. Im Organismus des Hundes geht ein viel geringerer Teil des eingeführten Alkohols diese Paarung ein, als in dem des Kaninchens. Nach Oktylalkohol $C_8H_{17}OH$ werden nur Spuren von gepaarter Glykuronsäure ausgeschieden und nach Eingabe von Cetylalkohol $C_{16}H_{33}OH$ konnte überhaupt keine nachgewiesen werden. Isoliert wurde keine dieser Alkoholglykuronsäuren, dagegen haben Thierfelder und v. Mering die Kalisalze zweier nach Zuführung tertiärer einatomiger Alkohole (Trimethylkarbinol $(CH_3)_3C.OH$ und Dimethyläthylkarbinol $(CH_3)_2C(OH).C_2H_5$) im Kaninchenharn auftretender gepaarter Glykuronsäuren dargestellt. Beim Hund und Menschen bewirkten diese Alkohole keine Ausscheidung gepaarter Glykuronsäuren.

Ob alle diese Alkohole auch in ungepaartem Zustande ausgeschieden werden oder ob sich irgendwelche intermediäre Umsetzungprodukte im Harn finden, ist bisher mit Ausnahme des Isopropylalkohols $(CH_3)_2CHOH$ wohl nicht untersucht worden. Nach Albertoni erscheint ein Teil unverändert, ein Teil zu Aceton oxydiert im Harn.

Einige gechlorte Alkohole, Trichloräthyl- $(CCl_3.CH_2.OH)$ und -butylalkohol $CH_3.CHCl.CCl_2.CH_3.OH$ treten nach Külz (290) als Trichloräthyl- resp. Trichlorbutylglykuronsäuren im Harn auf.

Äthylenglykol (CH_2OH)₂ veranlasst beim Hunde eine mehrtägige erhebliche Oxalsäureausscheidung (Pohl [444]). P. Mayer (370) hat an Kaninchen bei Verfütterung sehr grosser Dosen auch die Ausscheidung von Glykolsäure beobachtet, die etwa zu 25% der berechneten Menge im Harn auftrat.

Nach Eingabe des homologen Propylenglykols $\text{CH}_3\text{.CHOH.CH}_2\text{OH}$ konnte Pohl weder eine Vermehrung der Oxalsäure noch den unveränderten Alkohol finden. Dagegen hat Neubauer beim Kaninchen das Auftreten gepaarter Glykuronsäure beobachtet.

Obwohl eigentlich nicht zu den körperfremden Stoffen im strengen Sinne gehörig, verdient das Glycerin $\text{C}_3\text{H}_5(\text{OH})_3$ wegen seiner pharmakologischen Wirkung und wegen des noch nicht ganz aufgeklärten Verhaltens eine Besprechung.

Den Übergang per os oder subkutan eingeführten Glycerins in den Harn nach grossen Dosen hat zuerst Luchsinger (334) an Kaninchen und sich selbst gezeigt. Der alkoholische Auszug des Harns schmeckte stüssig, hielt Kupferhydroxyd gelöst und gab die Akroleinprobe. Meist gelang auch die Darstellung von glyzerinphosphorsaurem Calcium. Die quantitative Bestimmung, die Catillon mittelst einer sehr anfechtbaren Methode unternahm, ist dann mit einem von Rubner angegebenen Verfahren von Tschirwinski und Arnschink mehrfach im Harn ausgeführt worden. Es basiert auf dem durch den Glyzeringehalt erhöhten Lösungsvermögen des Harns für Kupferhydroxyd, das der vorhandenen Glyzerinmenge proportional ist. Nach Eingabe von 50–200 g Glycerin wurde im Hundeversuch 20–62% im Harn wiedergefunden. Das dem normalen Harn zukommende Lösungsvermögen für Kupferhydroxyd stellt indessen keinen konstanten Wert dar und die Methode ist daher für die Bestimmung kleiner Mengen nicht geeignet. Leo hat sich bemüht, ein besseres Bestimmungsverfahren zu finden.

Den aus dem eingedampften Harn mit 96proz. Alkohol gewonnenen Auszug fällt er mit dem gleichen Volumen Äther, verdunstet das Filtrat, nimmt den Rückstand in Wasser auf, fällt mit Quecksilberniträt und fügt bis zur dauernden Braunfärbung des Niederschlags Natriumbikarbonat hinzu. Das mit Salpetersäure neutralisierte Filtrat wird eingedampft, der alkoholische Auszug mit Äther versetzt, das Filtrat eingedunstet, der mit Wasser aufgenommene Rückstand bei 120° getrocknet und nach Zusatz von trockenem Sand unter vermindertem Druck bei 180° 1½ Stunde destilliert, der Rückstand nach Zusatz von etwas Wasser nochmals bei 120° unter gewöhnlichem Druck destilliert. Im Destillat wird das Glycerin als Akrolein nachgewiesen oder nach Überführung in Oxalsäure mit Permanganat titriert.

Indessen ist auch diese Methode nicht einwandsfrei, denn Leo hatte stets Verluste bei seinen Kontrollanalysen, teilte aber nicht mit, wie hoch diese waren. Jedenfalls lassen sich kleine Mengen nicht wiederfinden. Bei

den an Menschen angestellten Versuchen wurde nach Einnahme von 9 g nichts, nach 20,08 g Spuren und nach 26,76 g etwa 0,5–1,0 g im Harn wiedergefunden. Nach grösseren Dosen ist die Ausscheidung erheblich grösser, doch soll keine Proportionalität zwischen Zufuhr und Ausscheidung bestehen. In spätestens 6 Stunden ist die Elimination durch die Nieren beendet.

Ähnliche kurze Eliminationszeiten fand Nicloux bei Versuchen an Hunden, denen innerlich oder intravenös 2 g Glycerin per kg verabfolgt wurde. Im ersteren Falle werden 10–25%, bei Einführung in die Venen merkwürdigerweise auch nicht mehr (17–27%) ausgeschieden. Die Ausscheidung verlief bei der Einbringung in den Magen fast rascher. Zur Bestimmung des Glycerins wird der im Vakuum eingedampfte Harn mit Wasserdämpfen, ebenfalls im Vakuum, destilliert und das übergegangene Glycerin durch Titrieren mit Kaliumbichromat in Gegenwart von Schwefelsäure bestimmt.

Wird das nicht zur Ausscheidung gelangende Glycerin glatt verbrannt oder treten im Harn Umsetzungsprodukte auf? Dass eine Paarung mit Glykuronsäure nicht stattfindet, hat Neubauer am Kaninchen festgestellt, aber sonst wissen wir von dem Verhalten des Glycerins im Stoffwechsel nichts. Merkwürdige Angaben sind von Ustimowitsch und von Plósz gemacht worden. Beide fanden nach subkutaner und stomachaler Einführung grösserer Mengen Glycerin bei Hunden und Pferden im Harn eine stark reduzierende, optisch inaktive Substanz, die sie für ein Umsetzungsprodukt des Glycerins ansahen. Nach Ustimowitsch ist sie mit Hefe vergärbar, während Plósz diese Eigenschaft vermisste. Spätere Untersucher (H. Munk, Lewin, Arnschink) haben diesen Körper vergeblich gesucht. Luchsinger (333 und 335) hatte schon früher mit aller Bestimmtheit das Auftreten einer reduzierenden Substanz im Glycerinharn verneint.

Der vierwertige Alkohol Erythrit $C_4H_6(OH)_4$ und der fünfwertige Quercit $C_6H_7(OH)_5$ gehen unverändert in den Harn über (v. Mering [376], Pohl [444]), ob quantitativ, ist nicht festgestellt. Auch für den Mannit $C_6H_8(OH)_6$ hat Luchsinger (334) das gleiche gefunden.

4. Ester der Alkohole.

Die Äthyl- und Amylätterschwefelsäure ($C_2H_5OSO_3H$ und $C_5H_{11}OSO_3H$) werden im Harn unverändert ausgeschieden (Salkowski [495]).

5. Schwefelderivate der Kohlenwasserstoffe und Alkohole.

Die über das Verhalten schwefelhaltiger organischer Verbindungen angestellten Untersuchungen sind mit wenig Ausnahmen zu dem Zweck unternommen worden, die Schwefelsäurebildung im Organismus näher kennen zu lernen und auf diesem Wege die Bindungsweise des Schwefels im Eiweissmolekül durch Analogieschlüsse zu ergründen.

Merkaptane. Rekowsky bemerkte den Geruch des Methylmerkaptans CH_3SH im Harn von Kaninchen, die mit dem Gase vergiftet waren. Bekanntlich hat Nencki nach Genuss von Spargel im Harn durch Destillation mit Oxalsäure Spuren von Methylmerkaptan nachgewiesen. Indessen erwähnt Rekowsky ausdrücklich, dass der Methylmerkaptanharn keinen Spargelgeruch zeigte. Es ist daher sehr wohl möglich, dass Merkaptan im Spargelurin erst durch das Kochen gebildet wird. Smith (547) hat gefunden, dass sowohl Methyl- wie Äthylmerkaptan $\text{C}_2\text{H}_5\text{SH}$ zum Teil verbrannt werden und die Schwefelsäuremenge des Harns vermehren.

Glukoseäthylmerkaptal $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6(\text{SC}_2\text{H}_5)_2$ geht bei Kaninchen zum Teil unverändert in den Harn über. Daneben treten Spuren einer Glykuronsäureverbindung auf (P. Meyer).

Äthylsulfid $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{S}$ wird nicht oxydiert, wie Merkaptane, sondern wie sich aus der Vermehrung des Neutralschwefels des Harns ergibt, als organische Schwefelverbindung unbekannter Natur ausgeschieden (Smith [548]).

Ähnlich verhält sich die Äthylsulfosäure $\text{C}_2\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$, nach deren Einführung ebenfalls keine merkliche Vermehrung der Schwefelsäureausscheidung stattfindet (Salkowski [495], Smith [544]). Aller Wahrscheinlichkeit nach wird die Säure unverändert ausgeschieden. Die Isäthionsäure $\text{CH}_3(\text{OH}).\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ wird dagegen zum Teil zerstört und vermehrt die Harnschwefelsäure (Salkowski, Smith [547]). Ein Teil erscheint unverändert im Harn.

Die Athandisulfosäure (Disulfätholsäure) $\text{SO}_3\text{H}.\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{SO}_3\text{H}$ verhält sich der Äthylsulfosäure ähnlich, d. h. sie wird zum allergrössten Teil, wenn nicht ganz, unverändert eliminiert (Salkowski).

6. Säuren.

Die Salze der fetten Säuren werden mehr oder weniger leicht zu Karbonaten verbrannt und als solche im Harn ausgeschieden. Wöhler, in dessen viel zitierter Abhandlung diese Tatsache zuerst mitgeteilt wurde, glaubte aber auch gefunden zu haben, dass diese Säuren, in freiem Zustande verfüttert, sich an Basen gebunden aber unverändert im Harn wieder finden liessen. Erst durch die Untersuchungen Buchheims und seiner Schüler wurde festgestellt, dass die Angaben Wöhlers irrtümlich waren und sich kein wesentlicher Unterschied in dem Verhalten der Säuren zeigte, ob sie frei oder an Alkalien gebunden in den Körper gelangten. Bei einigen entzieht sich ein kleinerer oder grösserer Teil der Oxydation und erscheint unverändert im Harn und zwar trifft das auf die kohlenstoffärmeren Glieder zu.

Bei den Salzen der Ameisensäure HCOOH ist die Menge des unverändert eliminierten Formiats wahrscheinlich abhängig von der Grösse der Zufuhr. Pohl (443) meint, dass der Hundeorganismus kleine Formiatmengen

(ca. 1 g auf 7 kg Hund) völlig oxydiert und bei darüber hinausgehenden Mengen einen Teil unverändert eliminiert. So erklären sich am besten die Versuchsergebnisse früherer Autoren. Z. B. gibt Schotten an, von 20 g eingeführtem Natriumformiat 26% im Harn wiedergefunden zu haben und Gréhan t und Quinquaud fanden nach 4 und 5 g sogar 50—67% wieder, Pellacani von 4 g dagegen nur 14%.

Für die Acetate (CH_3COOX) scheint festzustehen, dass sie viel leichter im Organismus umgesetzt werden. Schotten will allerdings nach Verfütterung von 25 g Natriumacetat 8,7% im Harn wiedergefunden haben. Doch scheint nach Mallè v re und Pohl die Verbrennung auch bei intravenöser Oxydation sehr weitgehend zu sein.

Die höheren Fettsäuren (Buttersäure, Valeriansäure, Kapronsäure) werden vollständig oxydiert (Schotten).

Über die Ausscheidung der halogensubstituierten Fettsäuren liegt nur eine Angabe von Kast (250) vor, wonach Trichloressigsäure CCl_3COOH eine Vermehrung der Harnchloride bewirkt, während diese nach Einfuhr von Dichloressigsäureäthylester $\text{CHCl}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ ausbleibt. Nach Freses Beobachtungen scheint es aber wahrscheinlich, dass die Salze der Dichloressigsäure viel leichter einer Zersetzung unterliegen, als die Ester. Ähnlich leicht wird das Halogen aus den anderen gechlorten und gebromten Essigsäuren abgespalten, auch aus der Trichlorbuttersäure $\text{C}_3\text{H}_4\text{Cl}_3\text{COOH}$ (Frese, H. Mayer).

Nach Zufuhr von β -Oxybuttersäure $\text{CH}_3\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$ erscheinen im Harn Aceton und Acetessigsäure (Araki, Waldvogel, Zeehuisen). Schwarz, der ebenso wie die beiden letzteren Autoren die linksdrehende Modifikation verfütterte, fand die genannten Spaltungsprodukte bei Hunden nicht im Harn wieder, dagegen unverbrannte Säure, schon bei 2,5 g auf 1 kg Körpergewicht ging ein kleiner Teil in den Harn über. Neuerdings hat Mac Kenzie gezeigt, dass bei Zufuhr der racemischen Verbindung l-Säure im Harn auftritt. Demnach wäre diese schwerer zersetzlich als die d-Säure. Methoden zur quantitativen Bestimmung der β -Oxybuttersäure im Harn sind neuerdings von Bergell und von Darmstaedter angegeben worden.

Lävulinsäure $\text{CH}_3\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\text{COOH}$ wird bei Zufuhr grösserer Dosen von Kaninchen und Hunden zum grossen Teil unverändert ausgeschieden. Ausserdem tritt regelmässig Aceton in geringen Mengen im Harn auf (Weintraud).

Ob die Oxalsäure $(\text{COOH})_2$ im Organismus oxydiert wird, ist noch eine strittige Frage. Bei Vögeln wird sie nach Gaglio und Giunti unverändert ausgeschieden. Der Organismus des Hundes oxydiert weder nach den Versuchen von Gaglio, Wiener und Faust subkutan injizierte noch

nach Pohl (444) die in eine Thiry-Vellasche Fistel eingebrachte Oxalsäure. Letzterer Angabe wird aber von Giunti widersprochen.

Für den Organismus des Kaninchens haben Autenrieth und Barth nach Verfütterung von 1 g täglich eine fast vollständige Oxydation nachgewiesen. Der Oxalsäuregehalt des Harnes stieg nur um wenige Milligramme. Bei subkutaner Injektion sollen nach Hildebrandt ebenfalls erhebliche Mengen (60–90%) verbrannt werden. Bei Versuchen an Menschen haben seit Buchheim und Piotrowski und übereinstimmend mit diesem alle neueren Forscher (Marfori, Giunti, Lommel, Stradomski, Klemperer und Tritschler) ebenfalls eine ziemlich weitgehende Zerstörung der eingeführten Oxalsäure konstatiert. Alle diese Versuche sind mit Eingabe der Säure oder von Salzen in den Magen angestellt worden, und es ist fraglich, ob das Verschwinden wirklich als Stoffwechselvorgang und nicht vielmehr als durch die Tätigkeit der Darmbakterien veranlasst zu betrachten ist. Stradomski hat in der Tat gezeigt, dass bei der Fäulnis Oxalsäure zerstört wird, und Klemperer und Tritschler glauben, dass nur hierauf der Verlust zu beziehen sei. Auch Lommel hält einen derartigen Prozess für nicht ausgeschlossen.

Gegen diese Anschauung und für eine Zerstörung in den Geweben sprechen allerdings die Versuche Hildebrandts. Auch Bakhoven und Luzzatto meinen, dass besonders neugebildete Oxalsäure leicht weiter oxydiert werde. Dafür spricht, dass nach letzterem Forscher subkutan injizierte Oxalursäure beim Hunde vollständig oxydiert wird.

Methoden zur Bestimmung der Oxalsäure im Harn sind von Salkowski und von Autenrieth und Barth angegeben worden.

Bernsteinsäure $(\text{CH}_3\text{COOH})_2$ (Buchheim, v. Longo, Marfori), Äpfelsäure $\text{C}_2\text{H}_5(\text{OH})(\text{COOH})_2$, Mesoxalsäure $\text{C}(\text{OH})_2(\text{COOH})_2$, Tartronsäure $\text{CH}(\text{OH})(\text{COOH})_2$ (Pohl) und Zitronensäure $\text{C}_3\text{H}_5(\text{OH})(\text{COOH})_3$ (Buchheim) werden völlig zerstört, dagegen gehen von Malonsäure $\text{CH}_2(\text{COOH})_2$ und Glutarsäure $(\text{C}_3\text{H}_6)(\text{COOH})_2$ kleine Mengen unzersetzt in den Harn über (Pohl [444], Marfori [354]).

Schwerer verbrennlich ist, wie Buchheim und Piotrowski zuerst am Menschen feststellten und Pohl am Kaninchen und Hunde bestätigte, die Weinsäure $\text{C}_2\text{H}_2(\text{OH})_2(\text{COOH})_2$. Brion hat die Ausscheidung der 4 isomeren Modifikationen genauer untersucht und gefunden, dass von der Traubensäure am meisten (25–42%) im Harn wiedererscheint. Von der d-Weinsäure werden 25–30% ausgeschieden. Viel leichter oxydabel sind die l-Weinsäure und die Mesoweinsäure, von denen 2–6% im Harn wiedergefunden wurden. Die Säuren wurden in Mengen von 2–5,3 g als Salze verfüttert und der Harn der nächsten 24 Stunden untersucht. Inwieweit bei der Zersetzung der Säuren bakterielle Einflüsse im Darmkanal beteiligt sind, ist vorläufig nicht zu beurteilen.

Die Acetondikarbonsäure $\text{CO}:(\text{CH}_2.\text{COOH})_2$ wird nach Sabbatani's Untersuchungen bei Hunden und Kaninchen im Harn unverändert ausgeschieden. Daneben ist Aceton nachweisbar.

Anhydromethylenzitronensäure $\text{O} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CO} \end{array} \text{CO}(\text{CH}_2.\text{COOH})_2$ in

Form der Natrium- und Urotropinsalze (Citarin, Helmitol) therapeutisch angewandt, soll nach Nikolaier zum Teil unverändert ausgeschieden werden. Impens bestreitet diese Angabe. Die aus dem Harn isolierten Kristalle einer Säure schmelzen 12° niedriger und geben die Denigés'sche Reaktion nicht. Da diese nicht analysierte Substanz sich mit Phloroglucin und Natronlauge rotbraun färbt, scheint eine Formaldehydverbindung vorzuliegen. Nach freiem Formaldehyd hat Nikolaier vergeblich gesucht. Auf wahrscheinlich in grösseren Mengen vorhandene Ameisensäure ist nicht geachtet worden.

Bohland hat an Patienten die Ausscheidung der Kampfersäure $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$ studiert und ältere Angaben Bertagninis (47) bestätigend gefunden, dass sie zum Teil unverändert in den Harn übergeht. Es ist noch unentschieden, ob der Rest nicht resorbiert oder im Organismus zerstört worden ist. Die Ausscheidung verläuft sehr rasch und ist nach 5—10 Stunden beendet.

Die Kampfokarbonsäure $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$ ist von Lapin untersucht worden, der qualitativ ihre Ausscheidung im Harn feststellte.

Lautemann hat zuerst nachgewiesen, dass Chinasäure $\text{C}_6\text{H}_7(\text{OH})_4\text{COOH}$ im menschlichen Organismus zu Benzoësäure reduziert und als Hippursäure ausgeschieden wird. Meissner und Shepard stellten dann fest, dass dieser Prozess nur bei Menschen, Kaninchen und Ziegen, nicht aber bei Hunden stattfindet. Diese Angaben, die sich nicht auf quantitative Untersuchungen stützten, sind mit Hilfe der Bunge-Schmiedeberg'schen Methode der Hippursäurebestimmung von Stadelmann nachgeprüft und bestätigt worden. Aus seinen Angaben geht hervor, dass die Reduktion der Chinasäure sehr wahrscheinlich im Darm stattfindet, denn bei intravenöser Injektion wurde keine Hippursäure von Kaninchen gebildet. Weiter wird aus der Beobachtung, dass bei diesen Tieren die Vermehrung der Hippursäure so spät (nach 24—48 Stunden) erfolgt, geschlossen, dass die Umwandlung in den unteren Teilen des Darmes stattfindet. Eine weitere, von Stadelmann hervorgehobene Tatsache, dass im Verhältnis zur eingeführten Chinasäure nur wenig Benzoësäure resp. Hippursäure ausgeschieden wird, wird auch durch neuere Untersuchungen von Förster und Hupfer bestätigt, die nach Einfuhr von 100 g bzw. 20 g Chinasäure nur 24 bzw. 19% der theoretischen Hippursäuremenge wieder fanden. In diesen Versuchen begann die Ausscheidung übrigens gleich am Versuchstage und hielt noch am folgenden Tage an.

Wenn es nach dem Ausfall der Stadelmann'schen Versuche auch ziemlich plausibel erscheint, dass die im Darm sich abspielenden Reduktions-

prozesse die Umwandlung der Chinasäure vermitteln, so sind die von ihm und Loew angestellten Fäulnisversuche doch bisher ohne Ergebnis gewesen. Benzoësäure war niemals aufzufinden. Bei Luftzutritt erhielt Loew Protokatechusäure, bei Luftabschluss nur Propion-, Essig- und Ameisensäure.

Über das Schicksal der bei Hunden eingeführten Chinasäure geben Fütterungsversuche von J. Schmidt einige Auskunft. Sie zeigten, dass die Ätherschwefelsäuren im Harn wesentlich vermehrt waren. Ob diese Vermehrung auf im Darm entstandene Protokatechusäure oder Brenzkatechin zu beziehen ist, wäre noch zu untersuchen. Subkutan injizierte Chinasäure wurde unverändert fast quantitativ ausgeschieden.

Die Glukonsäure $C_6H_6(OH)_5COOH$ wird in mittleren Dosen im Kaninchenorganismns völlig verbraucht (Salkowski [501]). P. Mayer (368) hat bei subkutaner Applikation grösserer Dosen (15 g) von d-glukonsaurem Natrium im Harn der Kaninchen d-Zuckersäure $C_4H_4(OH)_4:(COOH)_2$ aufgefunden.

7. Schwefelderivate der Säuren.

Über die Ausscheidung des Schwefelkohlenstoffes CS_2 liegt eine Angabe von Hertel vor. Das Destillat des nach Inhalation von CS_2 entleerten Harns verhielt sich gegen Kupfersulfat, als wenn Xanthogensäure anwesend wäre. Neuerdings gibt v. Brunn an, in zwei tödlichen Vergiftungsfällen Schwefelkohlenstoff im Harn nachgewiesen zu haben.

Thioglykolsäure $SH.CH_2.COOH$ wird zu Schwefelsäure oxydiert ausgeschieden (Smith [546]).

Sulfoessigsäure $SO_3H.CH_2.COOH$ wird analog der Äthylsulfosäure nicht angegriffen und erscheint unverändert im Harn (Smith [544]).

8. Aldehyde.

Der Formaldehyd $HCOH$ wird nach übereinstimmenden Beobachtungen (Blum, Pohl [443], Eber, Gianelli) nicht unverändert durch die Nieren ausgeschieden. Die entgegenstehenden Befunde von Filippi und Motolese erklären sich, wie Gianelli nachgewiesen hat, durch eine unzuverlässige Methode des Nachweises. Wie aus Pohls Versuchen mit dem Aldehyd und seiner Natriumdisulfitverbindung hervorgeht, wird ein Teil davon zu Ameisensäure oxydiert im Harn ausgeschieden. Auch beim Menschen zeigt der Formaldehyd das gleiche Verhalten: in zwei Fällen von Formalinvergiftung (Klüber, Gerlach) enthielt der Harn deutliche Mengen von Ameisensäure.

Gegenüber diesen Angaben wird von anderen (Impens, Rosenberg) darauf hingewiesen, dass nach Einfuhr von verhältnismässig geringen Mengen (0,2 g beim Kaninchen, 0,38 g beim Hunde) der Formaldehydnachweis im Harn direkt gelingt. Zum Nachweis diente die Lebbinsche Reaktion (Erhitzen

mit 0,05 g Resorcin und dem gleichen Vol. 50proz. Natronlauge, worauf Rotfärbung eintritt), ferner die Reaktion von Jorissen, bei der das Resorcin durch Phloroglucin ersetzt wird und diejenige von Arnold und Mentzel (5 ccm Harn werden mit 0,03 Phenylhydrazinchlorhydrat, 2–4 Tropfen einer 5–10%igen Ferricyankaliumlösung und 10 Tropfen einer 10–15%igen Natronlauge versetzt: Blaue bis blaugraue Färbung). Diese Versuche können natürlich nicht als Beweis für die Anwesenheit freien Formaldehyds gelten, so lange sie nicht im Harndestillat angestellt sind, sondern ihr positiver Ausfall ist auf Formaldehydverbindungen zu beziehen, die erst durch die zugefügte Natronlauge gespalten werden. Das geht ganz deutlich aus der Angabe von Impens hervor, dass die Reaktionen einige Minuten Zeit brauchen, um sich zu entwickeln. Man kann also nur sagen, dass ein Teil des Formaldehyds der Oxydation zu Ameisensäure entgeht und in noch unbekannter Verbindung im Harn auftritt. Die Angabe von Jacobson, der nach Verfütterung von 32 g Formaldehyd als Milchzuckerverbindung innerhalb von 10 Tagen im Urin 27,4% des eingeführten Aldehyds im freien Zustande wiedergefunden haben will, kann hier nur registriert werden, da über die Methodik nichts Näheres angegeben ist.

Vom Acetaldehyd CH_3COH und Paraldehyd $(\text{CH}_3\text{COH})_3$ hat Cohn angegeben, dass sie im Organismus des Hundes, in täglichen Mengen bis zu 10 g verfüttert, vollständig zerstört wurden. Dagegen behauptet Albertoni, dass Acetaldehyd unzersetzt durch Lungen und Nieren ausgeschieden wird. Wie Reitzensteins Versuche gezeigt haben, liegt die Wahrheit in der Mitte, d. h. der Aldehyd wird bis auf Spuren, die durch die Lungen und die Nieren den Körper verlassen, verbrannt. Vom Paraldehyd ist aus zwei Vergiftungsfällen, die Raimann beobachtete, bekannt geworden, dass er bei grossen Dosen (50 g in beiden Fällen) ebenfalls unverändert in kleinen Mengen durch die Nieren ausgeschieden wird.

Über die Ausscheidung des Trithioaldehyds $(\text{C}_6\text{H}_{12}\text{S}_3)$ liegt eine ältere Mitteilung von Lusini vor, wonach die Substanz unverändert im Harn erscheinen soll. Zu anderen Ergebnissen gelangte Smith (546), der im Harn die spontane Abscheidung einer kristallinischen Substanz beobachtete, die er nach ihrem Schwefelgehalt und sonstigen Eigenschaften für Disulfonsulfid $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{S}_3\text{O}_4$ hielt. Dieses Oxydationsprodukt trat nur in geringer Menge im Harn auf (0,1 g nach Verfütterung von 6,0 g).

Für einige höhere Aldehyde (Isobutyraldehyd $(\text{CH}_3)_2\text{CH}\cdot\text{COH}$, Isovaleraldehyd $(\text{CH}_3)_2\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COH}$ und Oenanthol $\text{CH}_3\cdot(\text{CH}_2)_5\text{COH}$ glaubt Neubauer auf Grund von Fütterungsversuchen an Kaninchen annehmen zu dürfen, dass sie nach Reduktion zu den entsprechenden Alkoholen als gepaarte Glykuronsäuren ausgeschieden werden. Diese Umwandlung findet offenbar nur in sehr bescheidenen Grenzen statt.

Chloralhydrat $\text{CCl}_3\text{COH} + \text{H}_2\text{O}$ erscheint zu einem sehr kleinen Teil unverändert im Harn (Tomaszewicz, v. Mering und Musculus) und lässt sich im alkalischen Destillat durch die Isonitrilreaktion nachweisen (Tiesenhausen). Die Hauptmenge wird als gepaarte Glykuronsäure (Urochloralsäure) ausgeschieden, deren Paarling der durch Reduktion entstandene Trichloräthylalkohol ist (v. Mering [377], Külz [288]). Der Chloral-Harn dreht links, reduziert Fehlingsche Lösung und gibt die Phloroglucin-Salzsäure-Reaktion. Die Angabe Liebreichs, dass ein Teil des Chlorals im Organismus vollständig zersetzt werde und eine vermehrte Chloridausscheidung im Harn bewirke, ist von Kast (250) widerlegt worden. Untersuchungen über den Verlauf und die Dauer der Ausscheidung des Chlorals liegen nicht vor, nur eine Angabe von Külz, dass bei Hunden 15 bis 20 Stunden nach der Einfuhr keine „nennenswerten“ Mengen Urochloralsäure mehr ausgeschieden werden.

Butylchloralhydrat $\text{CH}_3\cdot\text{CHCl}\cdot\text{CCl}_2\text{COH} + \text{H}_2\text{O}$ verhält sich analog, indem es zu Trichlorbutylalkohol reduziert und mit Glykuronsäure gepaart im Harn erscheint (v. Mering, Külz).

Bromalhydrat $\text{CBr}_3\text{COH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ wird ebenfalls als gepaarte Glykuronsäure (Urobromalsäure) ausgeschieden (Maraldi). Nach Steinauer soll der Harn auch Bromide enthalten.

9. Ketone.

Ähnlich wie einige Aldehyde, die im Tierkörper zu primären Alkoholen reduziert und als gepaarte Glykuronsäuren ausgeschieden werden, verhalten sich die Ketone. Auch sie unterliegen einer Reduktion zu sekundären Alkoholen, die sich mit Glykuronsäure paaren. Das erste Beispiel dafür haben Sundvik's Versuche über das Verhalten des Chloracetons, $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{Cl}$, im Organismus des Hundes beigebracht. Im Harn fand sich eine gepaarte Glykuronsäure, die isoliert werden konnte und bei der Spaltung neben Glykuronsäure eine flüchtige chlorhaltige Verbindung lieferte, die die Jodoformprobe gab, also wahrscheinlich Isopropylalkohol war. Später hat Neubauer den gleichen Vorgang für eine ganze Reihe von Ketonen der Fettreihe bei Hunden und Kaninchen nachgewiesen, wobei sich zeigte, dass die ausgeschiedenen Glykuronsäuremengen, gemessen durch die Drehung des Harns, beim Kaninchen in der Regel grösser sind als beim Hunde und ferner bei den höheren Homologen grösser als bei den niederen. Diese letztere Beobachtung findet ihre Begründung in dem mit dem Molekulargewicht steigenden Siedepunkt und darin, dass nach den Untersuchungen von Schwarz einzelne Glieder der Reihe leichter oxydabel sind.

Die Ausscheidung des unveränderten Ketons im Harn ist nur für das unterste Glied, das Dimethylketon, CH_3COCH_3 , nachgewiesen. Bongers fand beim Hunde nach interner Einfuhr von 20 ccm im Harn der nächsten

4 Tage etwa 2% wieder. Nach Schwarz ist die durch die Nieren abgeschiedene Menge abhängig von der Zufuhr. Von zugeführten 45 mg pro Kilogramm Körpergewicht erscheint im Harn nichts, von 0,2 g wurden 0,4, von 0,27—0,85 g pro Kilogramm wurden 1,1—1,5% im Harn ausgeschieden. Bei Einverleibung von 1,6 g Aceton pro Kilogramm passierten 4,7% die Nieren. Die Art der Einverleibung hatte keinen Einfluss. Im Vergleich zu den durch die Lungen ausgeschiedenen Mengen ist die Acetonausfuhr im Harn sehr unbedeutend.

Nach Verfütterung von Acetoxim $(\text{CH}_3)_2\text{C}:\text{N}.\text{OH}$, fand Schwarz im Harn des Hundes weder Acetoxim noch Aceton, doch deutete der Acetongehalt der Expirationsluft auf die stattgefundene Zersetzung. Scheidemann konnte bei Kaninchen meist Aceton im Harndestillat nachweisen, was sich durch die Eingabe grösserer Dosen erklären lässt.

Sulfonal, $(\text{C}_2\text{H}_5\text{SO}_2)_2:\text{C}:(\text{CH}_3)_2$, soll nach Kast (252) nach mässigen Gaben zum weitaus grössten Teile nicht unverändert im Harn auftreten, sondern in Form einer leicht löslichen organischen Schwefelverbindung ausgeschieden werden, die bisher nicht rein isoliert werden konnte. Es ist nur festgestellt, dass sie eine starke Säure ist, deren Salze ausserordentlich leicht löslich sind, und die Smith (544) als Äthylsulfosäure anspricht. Ein sehr geringer Teil erscheint unverändert im Harn (Goldstein, Morro, Vitali) schon nach kleinen Dosen. Die Menge steigt nach Goldstein und Morro mit der Dauer des Gebrauchs, so dass z. B. während 5 tägiger Einnahme von je 1 g im Harn gefunden wurden:

am	1. Tage	2,7 mg Sulfonal		
„	2. „	5,7	„	„
„	3. „	12,8	„	„
„	4. „	34,5	„	„
„	5. „	48,6	„	„
„	6. „	19,5	„	„
„	7. „	12,9	„	„
„	8. „	6,2	„	„
„	9. „	1,0	„	„ (Morro).

Wie diese Zahlen zeigen, erfolgt die Ausscheidung sehr langsam, es vergehen 3—4 Tage, ehe das Sulfonal vollständig eliminiert ist.

Man kann es dem Harn durch Ausschütteln mit Äther entziehen. Zur Reinigung empfiehlt Morro Eindampfen mit Natronlauge und erneutes Ausschütteln mit Äther, nach dessen Verdunsten das Sulfonal kristallinisch, aber nicht ganz rein zurückbleibt, so dass für quantitative Bestimmungen eine Ermittlung des Schwefelgehaltes notwendig ist. Für den qualitativen Nachweis dient die mikroskopische Untersuchung der charakteristischen Kristalle und das Verhalten beim Schmelzen mit gepulvertem Kalihydrat. Die Schmelze

wird gelb und rot, nach dem Abkühlen scharlachrot und bei Zusatz von Wasser blau. In der Lösung ist Hyposulfit nachweisbar (Vitali). Diese sehr empfindliche Reaktion geben freilich auch Trional und Tetronal, die sich indessen durch Kristallform und Schmelzpunkt unterscheiden.

Das Äthylmerkaptol des Acetons, $(\text{CH}_3)_2\text{C}:(\text{SC}_2\text{H}_5)_2$, aus dem fabrikmässig das Sulfonal durch Oxydation hergestellt wird, liefert die gleichen Ausscheidungsprodukte wie dieses: eine sehr kleine Menge Sulfonal und eine nicht isolierbare beständige Schwefelverbindung (Smith [545]).

Trional, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C}:(\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$, konnten Baumann und Kast beim

Hunde nach Eingabe von 3 g nicht nachweisen, ein Ergebnis, das Morro für den Menschen, auch bei länger dauernder Verabreichung bestätigt hat. Es ist nicht bekannt, in welcher Form es eliminiert wird.

Tetronal $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{C}:(\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$ zeigt ein dem Sulfonal ähnliches Verhalten und wird in sehr kleiner Menge unverändert ausgeschieden (Baumann und Kast), Morro).

Im Anschluss an diese Sulfone sei kurz des Verhaltens einer grösseren Zahl ähnlicher Verbindungen gedacht, von denen einige der Beilsteinschen Einteilung nach teils zu den Merkaptanen, teils zu den Aldehyden zu zählen sind. Sie sind ebenfalls von Baumann und Kast untersucht worden.

Die den eben besprochenen Verbindungen nahe verwandten Dimethylsulfondimethylmethan $(\text{CH}_3)_2\text{C}:(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$, Dimethylsulfonäthylmethan

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C}:(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2 \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ und Dimethylsulfondiäthylmethan

$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{C}:(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$ gehen entweder gar nicht oder nur spurenweise unverändert in den Harn über. Diese und die oben erwähnten Ketondisulfone

$\begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R} \end{array} \begin{array}{c} \text{SO}_2\text{R} \\ \diagdown \\ \text{SO}_2\text{R} \end{array}$ werden also nahezu ganz in umgewandelter Form eliminiert.

Die Methenyldisulfone $\begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \text{SO}_2\text{R} \\ \diagdown \\ \text{SO}_2\text{R} \end{array}$, Äthylidendimethylsulfon

$\text{CH}_3\text{.CH}:(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$, Propylidendimethylsulfon $\text{C}_2\text{H}_5\text{.CH}:(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$, Äthylidendiäthylsulfon $\text{CH}_3\text{.CH}:(\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$ und Propylidendiäthylsulfon $\text{C}_2\text{H}_5\text{.CH}:(\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$ scheinen ebenfalls zum grössten Teile verändert zu werden.

Die beiden Dimethylsulfone erscheinen in grösserer Menge ($\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ der eingeführten Substanz) im Harn als die Diäthylsulfone, von denen nur Spuren ausgeschieden werden (Smith [545]). In sehr beträchtlichen Mengen finden sich dagegen Äthylendiäthylsulfon $(\text{CH}_3)_2:(\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$, Diäthylsulfon $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{SO}_2$, Methylendimethylsulfon $\text{CH}_2:(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$ und Methylendiäthylsulfon $\text{CH}_2:(\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$ unverändert im Harn wieder.

10. Basen.

Nach Eingabe von Methylaminchlorhydrat $\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ fand Pohl (443) eine vermehrte Ausscheidung von Ameisensäure, was auf eine teilweise Zersetzung schliessen lässt. Unveränderte Aminbase tritt nur in Spuren in den Harn über (Salkowski [496], Schiffer). Eine Bildung von Methylharnstoff ist nach Salkowski wahrscheinlich, aber nicht erwiesen.

Dagegen hat Schmiedeberg beim Hund nach Verfütterung von Äthylamin $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$ neben wenig unveränderter Base Monäthylharnstoff in geringer Menge im Harn nachweisen können. Jaffé, der nach anderer Methode (mit Phenylhydrazin) den Äthylharnstoff im Harn eines mehrere Tage mit Äthylamincitrat gefütterten Hundes suchte, hatte ein negatives Resultat.

Auch das Amylamin $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NH}_2$, wird zum grossen Teil zerstört, nur Spuren von Amylharnstoff lassen sich nachweisen.

Über das Verhalten der sekundären und tertiären Aminbasen ist noch wenig bekannt. Über das Trimethylamin $(\text{CH}_3)_3\text{N}$ geben Husemann und Selige nur an, dass der Harn von damit vergifteten Kaninchen einen charakteristischen Geruch und stark alkalische Reaktion zeigte.

Das Diäthylendiamin $(\text{C}_2\text{H}_4)_2(\text{NH})_2$ (Piperazin) erscheint, in den menschlichen Magen eingeführt, schon nach 2 Stunden im Harn und wird anscheinend ganz oder zum grossen Teil unverändert ausgeschieden (Heubach, Majert und Schmidt, Schmidt und Wichmann, Gordon). Zwar wird der Hauptanteil anscheinend binnen wenigen Stunden ausgeschieden, während der Rest nur langsam den Körper verlässt. Nach Einnahme von 3 g konnten Schmidt und Wichmann noch 6 Tage die Base mit Sicherheit im Harn nachweisen. Der Nachweis geschah durch Füllen mit Kaliumwismutjodid. Der Harn wird mit Natronlauge von den Phosphaten befreit, mit Salzsäure schwach angesäuert, auf 40° erwärmt und mit Kaliumwismutjodidlösung versetzt. Von dem amorphen auch im normalen Harn stets auftretenden Niederschlag wird abfiltriert. Im Filtrat erscheinen nach einiger Zeit die Kristalle der Piperazinverbindung.

Auch das Hexamethylentetramin $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$ (Urotropin) wird beim Menschen als solches rasch durch die Nieren eliminiert (Nicolai). Nur bei sauer reagierendem Harn ist Formaldehyd nachweisbar (Citron), das erst in der Blase bei längerem Aufenthalt aus dem Urotropin abgespalten wird, aber nach den Untersuchungen Vindevogels fehlt, wenn der Harn in kurzen Zwischenräumen entleert wird.

Der Übergang subkutan beigebrachten Guanidins $\text{NH}:\text{C}:(\text{NH}_2)_2$, in den Harn ist von Gergens und Baumann qualitativ nachgewiesen worden. Pommerrenig hat mittelst einer für den Harn ausgearbeiteten Guanidinbestimmungsmethode an Kaninchen festgestellt, dass kleine Dosen (0,05 pro kg) subkutan oder per os beigebracht, vollständig durch die Nieren eliminiert

werden. Je höher die Dosen genommen wurden und je mehr sie sich der toxischen Grenze näherten, um so weniger wurde ausgeschieden.

Für das Methylguanidin $\text{NH}:\text{C}(\text{NH}_2)\text{NHCH}_3$ gibt Pommerrenig ebenfalls an, dass es unverändert in den Harn übergehe. Aminoguanidin $\text{NH}_2\cdot\text{NHC}(\text{NH})\cdot\text{NH}_2$ und Benzalaminoguanidin $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}:\text{N}\cdot\text{NH}:\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ hat Jordan nach subkutaner Injektion qualitativ im Harn nachgewiesen.

Das Äthenylamidin $\text{CH}_3\cdot\text{C}:(\text{NH})\text{NH}_2$ (Acetamidin) geht nach Pommerrenig ebenfalls quantitativ in den Harn über.

11. Aminosäuren.

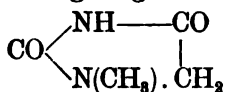
Die Aminosäuren der Fettreihe geben unter Zersetzung zu einer vermehrten Harnstoffausscheidung Veranlassung. Das ist zuerst für Leucin und Glykokoll von Nencki und Schultzen, für Asparaginsäure von Knieriem gezeigt worden. Salkowski (497), der diese Untersuchungen teilweise wiederholte und auf das Alanin ausdehnte, zeigte, dass die Fähigkeit des Organismus, die Aminosäuren zu zersetzen, ihre Grenzen hat. Bei Zufuhr von 14,585 g Glykokoll beim Hunde, 14,219 g beim Kaninchen enthielt der Harn unverändertes Glykokoll, das als Kupferverbindung isoliert und analysiert wurde. Dieser Befund ist kürzlich von Salaskin und Kawalewsky bestätigt worden, die nach intravenöser Injektion von 17,6 g Glykokoll aus dem innerhalb von $1\frac{1}{2}$ Stunden entleerten Harn eines Hundes mehr als 4 g β -Naphthalinsulfoglykokoll isolieren konnten. Doch findet sich das Glykokoll nur im Harn, wenn sehr bedeutende Mengen eingeführt werden, bei Zufuhr geringerer Quantitäten gelingt der Nachweis nicht (Ignatowski).

Interessant ist der Befund, dass nach subkutaner Zufuhr von salzsaurem Glycylglycin $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{COOH}$ beim Kaninchen Glykokoll ausgeschieden wird (Abderhalden und Bergell).

Anscheinend ebenso rasch wie Glykokoll wird Leucin $\text{CH}_3\cdot(\text{CH}_2)_3\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{COOH}$ im Körper zerlegt, während Alanin $\text{CH}_3\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{COOH}$, Asparaginsäure $\text{C}_2\text{H}_3(\text{NH}_2)(\text{COOH})_2$ und Glutaminsäure $\text{C}_5\text{H}_7(\text{NH}_2)(\text{COOH})_2$ auch in kleineren Gaben eine Mehrausscheidung des Monamino-Stickstoffs verursachen (Stolte). Das Alanin hatte Salkowski schon früher im Kaninchenharn wiedergefunden, auch Neuberg und Langstein haben den Übergang in den Harn bestätigt.

Diese Forscher haben ausserdem die interessante Beobachtung gemacht, dass nach Verfütterung grosser Alaninmengen (20–30 g) beim Kaninchen Milchsäure im Harn auftritt. Eine Abspaltung der Aminogruppe erfährt auch die Diaminopropionsäure $\text{CH}_2(\text{NH}_2)\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{COOH}$, von der ein kleiner Teil als Glyzerinsäure $\text{CH}_2(\text{OH})\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{COOH}$ ausgeschieden wird (P. Mayer). Unveränderte Diaminosäure war nicht nachweisbar.

Wesentlich schwerer zersetzlich als die eben besprochenen Aminosäuren ist das Sarkosin $\text{CH}_3 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$. Es tritt zum grossen Teil unverändert in den Harn über (Baumann und v. Mering), während ein geringer Anteil durch Paarung mit Harnstoff in Methylhydantoin



übergeht (Salkowski [497], Schiffer). Auch das Tri-

methylglykokoll (Betain) $\begin{array}{l} \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \\ | \\ \text{COO} \end{array}$ erweist sich als schwer verbrenn-

lich und soll nach intravenöser Injektion fast quantitativ eliminiert werden (Andriik, Velich und Staněk). Doch scheint nach der angewandten Bestimmungsmethode (Erhitzen des Harns mit Schwefelsäure auf 130°) nicht ausgeschlossen, dass allfällige Paarungsprodukte des Betains dabei zersetzt werden. Das schwer verbrennbare Taurin $\text{CH}_2 \cdot (\text{NH}_2) \cdot \text{CH}_2 \text{SO}_3\text{H}$ verhält sich im Organismus des Menschen und des Hundes dem Sarkosin ähnlich und findet sich teils unverändert, teils als Taurokarbaminsäure $(\text{NH}_2)\text{CONH} \text{---} \text{C}_2\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$ im Harn. Beim Kaninchen findet diese Paarung nicht statt, vielmehr wird subkutan beigebrachtes Taurin grösstenteils unverändert ausgeschieden, per os eingeführtes dagegen völlig zersetzt und der Schwefel als Schwefelsäure und Thioschwefelsäure eliminiert (Salkowski [494]).

12. Säureamide.

Acetamid CH_3CONH_2 soll nach Schultzen und Nencki unverändert beim Hunde in den Harn übergehen. Beim Kaninchen konnte Salkowski dies nicht bestätigen, er meint, dass ein grosser Teil sicher zersetzt wird. Bei kleineren Dosen scheint sogar eine völlige Oxydation stattzufinden (Pommerrenig).

Malamid $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_3(\text{NH}_2)_2$ hat Salkowski nach Verfütterung von 4 g aus dem Harn des Kaninchens wieder erhalten; wieviel davon verbrannt war, ist nicht zu beantworten.

Wie sich die Cyansäure CNOH im Organismus verhält, scheint bisher nicht untersucht worden zu sein. Betreffs der Cyanursäure $\text{C}_3\text{N}_3\text{H}_3\text{O}_3$ hat Coppola und später Köhne am Hunde gefunden, dass ein Teil unverändert in den Harn übergeht und sich grösstenteils als kristallinischer Niederschlag ausscheidet. Coppola erhielt auf diese Weise nach Verabreichung von 2 g 0,87 unveränderte Cyanursäure wieder.

Die Thiocyansäure CNSH gehört zwar zu den regelmässig im Harn vorhandenen Stoffen, indessen rechtfertigt der Umstand, dass ihr Verhalten im Organismus ein gewisses Interesse bietet und mehrfach Gegenstand von Untersuchungen war, eine kurze Besprechung. Die normalerweise im Harn vorkommende Rhodanmenge ist sehr gering. Die neuesten nach einer zu-

verlässigen Methode angestellten Bestimmungen A. Mayers ergaben für den Tagesharn gesunder Männer durchschnittlich einen Gehalt von 0,0476 Rhodan, also etwa der Zahl Gscheidlens entsprechend, jedoch wesentlich niedriger, als Munk gefunden hatte.

Die Ausscheidung von einverleibten Rhodansalzen ist, wie Munk fand und alle späteren Untersucher bestätigten, eine sehr schleppende und dauert 4—8 Tage. Was die Menge des ausgeschiedenen Rhodans anlangt, so hat darüber Bruylants die ersten Versuche angestellt, wobei sich ergab, dass nur ein kleiner Teil des eingeführten Rhodans im Harn wieder erschien. Die von ihm benutzte kolorimetrische Methode kann indessen keinen Anspruch auf Genauigkeit machen. Lang kam auf Grund eines Versuches am Hunde, bei dem nur $\frac{1}{6}$ der eingeführten Menge im Harn gefunden wurde, ebenfalls zu dem Ergebnis, dass der grössere Teil des eingeführten Rhodans im Körper verändert werde. Demgegenüber hat Pollack in einer grösseren Versuchsreihe an Hunden, Kaninchen und Mensch gezeigt, dass einverleibte Rhodansalze fast quantitativ durch den Harn ausgeschieden werden. Die physiologisch vorkommenden Rhodanmengen wurden bei diesen Bestimmungen als zu geringfügig vernachlässigt.

Der Äthylester der Allophansäure $\text{NH} \begin{cases} \text{COOH} \\ \text{CONH}_2 \end{cases}$ wird nach den Untersuchungen Koehnes vollständig im Hundeorganismus zerstört. Das Amid der Allophansäure $\text{NH} \begin{cases} \text{CONH}_2 \\ \text{CONH}_2 \end{cases}$, das Biuret, konnte Koehne quantitativ im Harn wieder finden. Die Ausscheidung war innerhalb von 24 Stunden beendet.

Bezüglich einer von Lange herrührenden Untersuchung über das Verhalten verschiedener Schwefelharnstoffe im Organismus sei nur erwähnt, dass in allen Fällen der Harn eine intensive Schwärzung beim Kochen mit Natronlauge und Bleiessig gab, was der Autor auf die Anwesenheit des betreffenden Sulfoharnstoffes bezieht.

Die Oxaminsäure $\text{CONH}_2 \cdot \text{COOH}$ geht, wie aus Versuchen von Oelkers und Ebstein und Nikolaier hervorgeht, zum Teil unverändert in den Harn über. Es bildet sich meist ein Sediment von oxaminsaurem Calcium. Schwarz hat die Ausscheidung quantitativ verfolgt und gefunden, dass bei Verfütterung grösserer Mengen etwa 60—74% unverändert zur Ausscheidung gelangen. Ein Übergang in Oxalsäure liess sich niemals nachweisen, dagegen geht ein kleiner Teil der Oxaminsäure in Harnstoff über. Auch der Äthylester der Säure, das Oxamäthan $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ wird als Oxaminsäure ausgeschieden (Oelkers, Ebstein und Nikolaier).

Die Parabansäure $\text{CO} \begin{array}{l} \text{NH}-\text{CO} \\ | \\ \text{NH}-\text{CO} \end{array}$ wird nach den Versuchen Koehnes und Lusinis zum weitaus grössten Teil zerstört. Nach Verfütterung von 2 g wurde im Harn eines Hundes 0,0754 Parabansäure wiedergefunden. Die nahe verwandte Oxalursäure $\text{NH} \begin{array}{l} \text{CO}-\text{COOH} \\ | \\ \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \end{array}$ hat Luzzatto untersucht. Sie wird vollständig im Tierkörper zerstört.

Succinimid $\text{NH} \begin{array}{l} \text{CO}-\text{CH}_2 \\ | \\ \text{CO}-\text{CH}_2 \end{array}$ fand Koehne nur bei Einverleibung sehr grosser Mengen spurenweise im Harn.

Der Thiokarbaminsäureäthylester $\text{NH}_2\text{CSOC}_2\text{H}_5$ und das Thiourethan $\text{NH}_2\text{COSC}_2\text{H}_5$ werden nach Smith (545) beide zersetzt und bewirken eine Vermehrung der Sulfate im Harn.

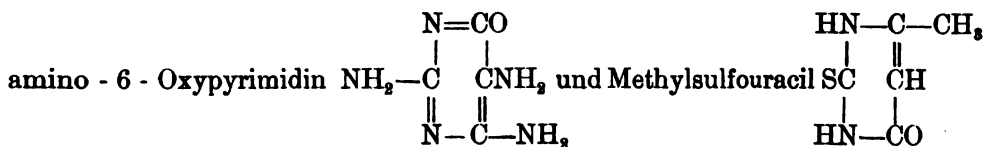
Die Ausscheidung des neuen Schlafmittels Veronal (Diäthylmalonylharnstoff $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{C}:(\text{CONH})_2:\text{CO}$) scheint ziemlich schleppend zu erfolgen. Ein Hund schied nach Eingabe von 2,3 g nach 31 Stunden 0,04 g, nach weiteren 21 Stunden 0,07 g aus, also etwa 5% (Molle und Kleist). Über das Schicksal der übrigen 95% erfahren wir aus diesem Versuch nichts, da weder der Harn weiterhin, noch der Kot untersucht worden ist. Der Nachweis des Veronals wurde so geführt, dass der Bleiacetatniederschlag des Harns mit Schwefelwasserstoff zerlegt und das vorher verdünnte Filtrat mit Tierkohle entfärbt wurde. Die eingedampfte Lösung sättigte man mit Kochsalz und entzog ihr das Veronal durch mehrmaliges Ausschütteln mit Äther. Die nach dessen Verdunsten bleibenden Kristalle wurden durch die Schmelzpunktbestimmung (191°) und die Fällbarkeit durch Millons Reagens in salpetersaurer Lösung identifiziert.

Eine Anzahl von Verbindungen der Pyrimidingruppe sind von Steudel auf ihr Verhalten im Hundeorganismus geprüft worden, wesentlich um zu sehen, ob aus diesen Stoffen Purinderivate entstehen könnten. Eine solche Synthese konnte in keinem Falle nachgewiesen werden.

Methyluracil (4-Methyl-2,6-Dioxypyrimidin) $\begin{array}{c} \text{NH}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ | \quad || \\ \text{CO} \quad \text{CH} \\ | \quad | \\ \text{NH}-\text{CO} \end{array}$ konnte im

Harn unverändert aufgefunden werden, während das isomere Thymin (5-Methyl-2,6-Dioxypyrimidin) auffallenderweise zerstört wurde. Ferner wurde der

Übergang in den Harn nachgewiesen für Nitrouracil $\begin{array}{c} \text{NH}-\text{CH} \\ | \quad || \\ \text{CO} \quad \text{C}-\text{NO}_2 \\ | \quad | \\ \text{NH}-\text{CO} \end{array}$ 2,4,5-Tri-



während Nitrouracilkarbonsäure, Isobarbitur- und Isodialursäure, 2,6-Dioxy-pyrimidin, Pseudoharnsäure, Isoharnsäure, Hydrouracil und Imidomethyluracil anscheinend ganz oder fast ganz zerstört werden.

Bei Verfütterung von Alloxan $\text{CO} \begin{matrix} \text{NH}-\text{CO} \\ \text{NH}-\text{CO} \end{matrix} \text{CO}$ und Alloxantin $\text{NH} \begin{matrix} \text{CO}-\text{NH} \\ \text{CO}-\text{CO} \end{matrix} \text{C}-\text{O}-\text{C} \begin{matrix} \text{NH}-\text{CO} \\ \text{CO}-\text{CO} \end{matrix} \text{NH}$ fand Koehne, dass beide Verbindungen zum grössten Teil zerstört werden und im Harn nur geringe Mengen von Paraban- und Oxalsäure auftreten. Lusini hat diese Angaben im wesentlichen bestätigt.

13. Säurenitrile.

Über das Schicksal der Blausäure (Formonitril) CNH sind wir nur mangelhaft unterrichtet. Ob ein Teil der eingeführten Substanz durch die Lungen verdampft, wie von einigen behauptet wird, ist nicht sicher erwiesen. Kobert (266) will sie in einem Vergiftungsfalle im Harn gefunden haben. Nach den Untersuchungen Langs erleidet ein Teil der Blausäure — etwa $\frac{1}{5}-\frac{1}{6}$ — eine Umwandlung in Rhodanwasserstoffsäure, die im Harn ausgeschieden wird. Es gelingt also dem lebenden Organismus, das Gift zu einem, wenn auch kleinen Teile, durch eine Synthese unschädlich zu machen. Wie Pascheles zeigte, ist das kein vitaler Vorgang, sondern eine einfache chemische Reaktion, die durch den in den Eiweisskörpern des Organismus enthaltenen locker gebundenen (Cystin-) Schwefel zustande kommt.

Ähnlich wie dieses einfachste Nitril verhalten sich nach Lang auch die höheren Homologen, das Aceto-, Propio-, Butyro- und Kapronitril ($\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{CN}$). Nach ihrer Verfütterung trat konstant Rhodanwasserstoff im Harn auf, woraus zu schliessen ist, dass die CN -Gruppe aus ihnen abgespalten und mit der Sulfhydryl-Gruppe gepaart wird. Das Schicksal des übrig bleibenden Alkyls konnte nur für das Acetonitril mit Sicherheit ermittelt werden: seine Methylgruppe erscheint zu Ameisensäure oxydiert im Harn. Die Umwandlung in Rhodanwasserstoffsäure ist nicht quantitativ, nur etwa $\frac{1}{5}-\frac{1}{6}$, also soviel wie bei der Blausäure, erscheint in dieser Form im Harn. Die Ausscheidung ist sehr schleppend, worüber beim Rhodan berichtet worden ist.

Die von Heymans und Masoin untersuchten Dinitrile (Cyangas $(\text{CN})_2$, Malo-, Succinyl- und Glutarsäurenitril $\text{C}_n\text{H}_{2n}(\text{CN})_2$) verhalten sich ähnlich und geben ebenfalls zum Auftreten von Rhodanwasserstoffsäure im Harn Veranlassung.

Die Salze der Ferrocyanwasserstoffsäure $\text{H}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$ sollen nach Wöhler und Rabuteau unverändert ausgeschieden werden. Dieser Angabe ist sowohl von Mauthner (363) wie von Combemale und Dubiquet widersprochen worden. Letztere, die an Meerschweinchen experimentierten, fanden bei einer Dosis von unter 0,45 g per kg nur Ferricyansalz im Harn, bei grösseren Gaben dagegen Ferro- und Ferricyanverbindungen. Mauthner gibt an, dass menschlicher Harn nach Genuss von Ferrocyankalium Ferricyansalze enthält und mit Eisenchlorid nicht sofort blaue Färbung gibt, dagegen wohl mit Ferrosalz. Es wird also das gelbe Blutlaugensalz im Organismus oxydiert.

Umgekehrt wird Ferricyanalkalium $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ im Harn als Ferrocyan-salz ausgeschieden, wie Wöhler gefunden hat, der diese Reduktion durch chemische Vorgänge in den ersten Wegen erklären will.

Cyanamid $\text{NC} \cdot \text{NH}_2$ konnten Gergens und Baumann im Harn eines damit vergifteten Kaninchens nicht wieder finden.

14. Phosphor- und Arsenverbindungen.

Von organischen Phosphorverbindungen ist nur das Tetraäthylphosphoniumjodid $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{PJ}$ hinsichtlich seiner Ausscheidung studiert worden. Aus den Untersuchungen Lindemanns geht hervor, dass die Phosphoniumbase zum Teil unverändert in den Harn übergeht. Daneben sind in sehr kleinen Mengen eine durch Baryt fällbare Phosphorverbindung und eine flüchtige phosphorhaltige Base nachweisbar.

Eingehender sind einige Arsine untersucht worden, besonders die Dimethylarsinsäure $(\text{CH}_3)_2\text{AsOOH}$ (Kakodylsäure), die in neuerer Zeit mehrfach therapeutisch angewandt worden ist. Ihr Übergang in den Harn ist von früheren Untersuchern (Schmidt und Chomse, Rabuteau [461]) durch den beim Erwärmen des Harns mit phosphoriger Säure auftretenden Geruch nach Kakodyl qualitativ nachgewiesen worden. Mit dieser Reaktion fand Rabuteau die Säure bereits 15 Minuten nach der intravenösen Injektion. Am dritten Tage war die Reaktion negativ. Durch die Untersuchungen Heffters ist nachgewiesen worden, dass ein wenn auch verhältnismässig sehr kleiner Anteil (etwa 2—3%) der Kakodylsäure eine tiefgehende Zerstörung erleidet, und das Arsen in Form von arseniger oder Arsensäure im Harn zur Ausscheidung gelangt. Die Ausscheidung verläuft wie beim Arsen sehr schleppend. Heffter fand in den ersten 24 Stunden beim Kaninchen 14, beim Menschen 4—14% der eingeführten Kakodylsäure im Harn wieder. Diese Ergebnisse stimmen mit den Angaben von Imbert und Badel, sowie von Barthe und Péry überein, die bis zum 28. ja bis zum 70. Tage Arsen im Harn fanden. Der Arsennachweis im Kakodylsäureharn stösst auf Schwierigkeiten, da die Säure nur durch Schmelzen mit Soda-Salpetergemisch vollständig zerstörbar ist.

Die Monomethylarsinsäure $\text{CH}_3\text{AsO}(\text{OH})_2$ scheint sich nach Mouneyrats Untersuchungen insofern ähnlich zu verhalten, als noch am 30. Tage nach der Darreichung Arsen im Harn nachzuweisen war. Jedoch wird angegeben, dass in den ersten 24 Stunden bereits $\frac{2}{5}$ der eingeführten Menge ausgeschieden wurde.

B. Aromatische Reihe.

Ganz besonders oft sind die Schicksale aromatischer Verbindungen im Tierkörper Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen. Verhältnismässig selten erscheinen sie unverändert im Harn. Denn abgesehen davon, dass sie sich mit Schwefelsäure, Glykuronsäure, Glykokoll, Essigsäure usw. paaren, unterliegen sie auch nicht selten Oxydationsprozessen, d. h. sie nehmen Sauerstoff auf oder werden ihrer Seitenketten ganz oder teilweise beraubt. Auch Reduktionsprozesse sind beobachtet, durch die NO_2 - in NH_2 -, $-\text{CO}-$ in $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CHO}$ in $-\text{CH}_2\text{OH}$ übergeführt werden.

Im allgemeinen wissen wir über die Gesetze, nach denen diese Umwandlungen geschehen, herzlich wenig. Zwar kann man dem vorliegenden Beobachtungsmaterial z. B. entnehmen, dass am Benzolkern haftende CH_3 -, CH_2OH -, CHO - und CH_2NH_2 -Gruppen zu einer Karboxylgruppe oxydiert werden. Das trifft aber keineswegs immer ein, wenn eine OH-Gruppe in der Verbindung sich befindet (Kresole, Salizylaldehyd) und ausserdem unterliegt, wenn z. B. mehrere CH_3 -Gruppen vorhanden sind, nur eine von ihnen dieser Oxydation. Für zwei und mehrgliedrige Seitenketten, die an einem Benzolring vorhanden sind, haben E. und H. Salkowski die Regel aufgestellt, dass die der Benzoesäure homologen Säuren zu Benzoesäure abgebaut werden, wenn die Seitenkette mehr als 2C-Atome enthält. Schotten schränkte diesen Satz im Hinblick auf das Verhalten des Tyrosins und Phenylalanins dahin ein, dass alle Säuren, die in der Seitenkette drei C-Atome enthalten, von denen das mittlere eine NH_2 -Gruppe trägt, im Organismus nahezu völlig verbrennen. Nach Knoop's Versuchen hat die Salkowskische Regel überhaupt keine Gültigkeit; es lässt sich für die gesättigten normalen Säuren höchstens der Satz aufstellen, dass die Oxydation stets am β -Kohlenstoff erfolgt. Eine Ausnahme davon machen Phenylalanin und andere in der α -Stellung substituierte Phenylpropionsäuren, denen sich das Tyrosin und die α -Phenylaminzimmtsäure ausschliesst, die sämtlich im Organismus zerstört zu werden scheinen.

Bezüglich des Eintrittes einer OH-Gruppe in den Benzolring gilt häufig die Regel, dass dieser in der Parastellung erfolgt. So geht z. B. Anilin und Acetanilid in p-Amino- und p-Acetaminophenol über und aus Phenetol entsteht p-Oxyphenetol. Dagegen tritt beim Phenol ein zweites Hydroxyl auch

in die Orthostellung, es entsteht neben Hydrochinon auch Brenzkatechin. Nach Benzoleinfuhr entsteht neben Phenol sogar fast ausschliesslich Brenzkatechin.

Die Frage, ob Benzolderivate im Tierkörper vollständig verbrannt werden können, ist vorläufig nicht direkt zu beantworten. Das Verhalten des Tyrosins und der Phenylpropionsäuren scheint dafür zu sprechen, wenn wir auch angesichts der grossen Schwierigkeiten, die sich der Auffindung unbekannter Stoffe im Harn entgegenstellen, immerhin in unseren Schlüssen noch vorsichtig sein müssen. Sehen wir von diesen in ihrer Konstitution nahe verwandten Benzolabkömmlingen ab, so liegen nur wenig Beobachtungen vor, die für eine umfangreiche Zerstörung sprechen. Besonders wird dies für die Gerbsäure und Gallussäure angegeben, die ja an und für sich in alkalischer Lösung leicht autoxydabel sind. Ob wirklich ein so grosser Teil völlig zerstört wird, wie aus den Versuchen hervorzugehen scheint, ist deswegen noch zweifelhaft, weil wir möglicherweise die ausgeschiedenen Oxydationsprodukte gar nicht kennen. Auch für den o-Nitrobenzaldehyd scheint mir vorläufig nur bewiesen zu sein, dass er zu 90% nicht zur Ausscheidung ätherlöslicher Produkte im Harn Anlass gibt.

Die für die Zerstörung des Benzolkerns im Tierkörper so häufig angeführten Versuche Juvaltas mit Phthalsäure sind kürzlich von Přibram widerlegt worden und früher hat man da, wo mit quantitativen Methoden gearbeitet werden konnte, bei Versuchen mit Phenol, Benzoessäure und Salizylsäure, deren vollständige Ausscheidung erweisen können.

Auch über die im Organismus eintretenden Paarungen können wir vorläufig keine allgemein gültigen Gesetze aufstellen und es dürfte der Anspruch Neubergs (diese Ergebnisse 3, 1), dass erst der Versuch darüber entscheiden müsse, ob eine Substanz die Glykuronsäurepaarung im Tierkörper eingeht, im grossen und ganzen für alle Paarungsvorgänge gelten. Für die Phenole ist allerdings nachgewiesen (mit Ausnahme des Phlorogluzins), dass sie sich mit Schwefelsäure paaren. Auch für das p-Aminophenol und die Nitrophenole lässt sich das gleiche Verhalten zeigen, nicht aber für das Trinitrophenol. Beim Eintritt einer Karboxylgruppe in das Phenolmolekül hört die Regelmässigkeit auf. Es sei in dieser Hinsicht auf das sehr verschiedene Verhalten der drei isomeren Oxybenzoessäuren, der Protokatechu- und Gallussäure verwiesen. Auf die Abweichungen bei der Glykokollsynthese wird noch einzugehen sein.

1. Kohlenwasserstoffe¹⁾.

Nach Einführung von Benzol C_6H_6 beim Menschen und Hunde haben Schultzen und Naunyn Phenol C_6H_5OH aus dem Harn gewonnen. Munk

¹⁾ Die hydroaromatischen Kohlenwasserstoffe werden bei den Kampherarten besprochen.

bestätigte diese Angaben und zeigte, dass das Phenol nicht im freien Zustand im Harn enthalten sei. Baumann und Herter haben dann nachgewiesen, dass das durch Oxydation des Benzols entstandene Phenol als Phenolschwefelsäure $C_6H_5OSO_3H$ ausgeschieden wird. Die Menge der nach Benzolzufuhr im Harn erscheinenden Ätherschwefelsäuren ist aber grösser als der gefundenen Phenolmenge entspricht. Dieser Überschuss rührt nach Nencki und Giacosa davon her, dass durch weitere Oxydation des Phenols Brenzkatechin und beim Menschen auch eine kleine Menge Hydrochinon an Schwefelsäure gebunden im Harn auftreten. Dass die gebildeten Oxydationsprodukte nicht bloss mit Schwefelsäure, sondern auch mit Glykuronsäure gepaart zur Ausscheidung gelangen können, geht aus den Untersuchungen von Schmiedeberg hervor. Der im Organismus oxydierte Teil des Benzols ist im allgemeinen gering, der Hauptanteil scheint, wie einige Forscher (Schultzen und Naunyn, Nencki und Giacosa) annehmen, durch die Lungen eliminiert zu werden. Die im Harn nach Benzoleinfuhr ausgeschiedenen Phenolmengen haben Nencki und Sieber in einer grösseren Versuchsreihe an Menschen und Tieren bestimmt und festgestellt, dass sie individuellen Schwankungen unterworfen, aber für das einzelne Versuchsobjekt innerhalb einiger Monate konstant sind. Von zwei nahezu gleichschweren Kaninchen, die beide 1 g Benzol erhielten, schied das eine 0,175 g Phenol aus, das andere 0,33 g. Die Konstanz der Ausscheidung bei demselben Individuum erhellt aus folgenden Zahlen: 1 Hund schied nach 1 g Benzol 0,1591 Phenol aus, 8 Tage später 0,1518, 2 Monate später nach 2 g Benzol 0,3188 g Phenol. Ähnliche Ergebnisse lieferten Versuche an Kaninchen und Menschen. Durch gewisse Gifte (Phosphor, Kupfer, Äther, Chloroform, Chloralhydrat) wird die ausgeschiedene Phenolmenge stark vermindert, während Arsensäure und arsenige Säure ohne Einfluss sind. Beim Menschen scheinen manche Krankheiten (z. B. Leukämie) hemmend auf die Phenolbildung zu wirken. Bei Säuglingen hat W. Freund kürzlich die Phenolausscheidung untersucht und im Gegensatz zu Nencki und Sieber keinen Einfluss der Individualität gefunden. Gesunde Kinder schieden nach 1 g Benzol 0,129—0,132 g Phenol aus. Bei kranken Kindern war diese Menge erheblich, oft bis zum vierten Teil herabgesetzt.

Bezüglich der Dauer der Ausscheidung haben Nencki und Giacosa die merkwürdige Beobachtung gemacht, dass sie sich über 4 Tage erstreckt und die grösste Phenolmenge am 2. und 3. Tage ausgeschieden wird.

Das Toluol $C_6H_5CH_3$ wird, wie zuerst Schultzen und Naunyn nachwiesen und Munk bestätigte, zu Benzoesäure oxydiert und mit Glykoll gepaart als Hippursäure ausgeschieden. Bildung von Ätherschwefelsäuren ist nicht nachzuweisen (Baumann und Herter), ebensowenig von Glykuronsäuren (Schmiedeberg). Ganz analoge Umwandlung erfährt nach Schultzen und Naunyn das Xylol $C_6H_4(CH_3)_2$, das mit Glykokoll gepaart als Tolur-

säure¹⁾ im Harn erscheint. Einer Notiz von Külz zufolge soll der Harn nach Xyloleinfuhr linksdrehende Substanz enthalten. Das isomere Äthylbenzol $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_3$, sowie das normale Propylbenzol $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_3$ verhalten sich wie Toluol und werden als Hippursäure ausgeschieden. Indessen tritt nur eine geringe Menge dieser Säure im Harn auf. Nach Äthylbenzolfütterung findet sich nach Neubauer eine gepaarte Glykuronsäure, von der er annimmt, dass sie nicht durch Paarung mit einem Phenol, sondern mit dem Alkohol $C_6H_5-CHOH-CH_3$ entstanden ist.

Durch Oxydation einer Methylgruppe gehen ferner als Karbonsäuren in den Harn über: Mesitylen (1, 3, 5-Trimethylbenzol) $C_6H_3(CH_3)_3$, das als Mesitylsäure $C_6H_3(CH_3)_3COOH$ oder deren Glykokollverbindung im Harn erscheint (L. v. Nencki). Curci, dessen Arbeit im Original mir nicht zugänglich ist, will auch die Ausscheidung von Mesityl $C_6H_3(CH_3)_3OH$ und p-Oxymesitylsäure $C_6H_3(CH_3)_3(OH) \cdot COOH$ beobachtet haben. Das isomere Pseudocumol (1, 2, 4-Trimethylbenzol) wird als p-Xylylsäure ($COOH:CH_3:CH_3 = 1:3:4$) ausgeschieden (Jacobsen). p-Cymol (1-Methyl-4-propylbenzol) $C_6H_4(CH_3)C_3H_7$ wird als Cuminsäure $C_6H_4(C_3H_7) \cdot COOH$ (Nencki und Ziegler [417, 632]) oder mit Glykokoll gepaart als Cuminursäure ausgeschieden (Jacobsen). Dagegen liefert das isomere m-Cymol (1-Methyl-3-propylbenzol) keine Karbonsäure, sondern wird in Form einer bisher nicht isolierten gepaarten Glykuronsäure ausgeschieden (Hildebrandt [192]). Es unterliegt wahrscheinlich im Organismus der Oxydation zu einem Phenol. Das gleiche Verhalten zeigen einige von Nencki und Giacosa untersuchte Kohlenwasserstoffe, denen eine verzweigte Seitenkette gemeinsam ist: Isopropylbenzol $C_6H_5 \cdot CH:(CH_3)_2$, α -Isobutylbenzol $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH:(CH_3)_2$ und β -Isobutylbenzol $C_6H_5 \cdot CH:(C_2H_5)(CH_3)$. Die daraus entstandenen Phenole werden als Ätherschwefelsäuren, vielleicht auch als Glykuronsäureverbindungen ausgeschieden. Wenigstens hat Külz (289) nach Isopropylbenzol linksdrehenden Harn beobachtet.

Von ungesättigten Kohlenwasserstoffen liegt nur über das Styrol $C_6H_5-CH:CH_2$ eine kurze Angabe von Neubauer vor, der zufolge grössere Gaben bei Kaninchen Linksdrehung des Harns erzeugen.

Naphtalin $C_{10}H_8$ geht zum Teil als α -Naphtolglykuronsäure $C_{16}H_{16}O_7$ bei Menschen und Hunden in den Harn über (Lesnik). Wahrscheinlich wird auch β -Naphtol in gepaarten Verbindungen ausgeschieden, denn nach Edlfsen erhält man bei der Behandlung des Harns mit Salzsäure und Chlorkalk β -Naphtochinon. Zwei andere Reaktionen des Naphtalin-harns (Eintritt einer intensiven Rotfärbung auf Zusatz von Eisessig und Natriumnitrit, Auftreten einer blauen Fluoreszenz nach Zusatz von Ammoniak oder Kalilauge)

¹⁾ Da diese Versuche mit käuflichem Xylol, also einem Gemenge, ausgeführt worden waren, hat Kraut sie mit reinem m-Xylol wiederholen lassen. Im Harn wurde m-Tolursäure gefunden (278).

bezieht Edlefsen auf die Anwesenheit von β -Naphtholglykuronsäure. Als Beweis für diese Anschauung wird freilich nur angeführt, dass der Harnbestandteil, der diese Reaktionen gibt, durch Bleiessig fällbar ist, und ferner, dass beim Kochen des Harns mit wenig Eisessig und auch schon bei Einwirkung von Eisessig in der Kälte β -Naphthol frei wird. Merkwürdigerweise gibt der Harn nach Einfuhr von β -Naphthol die beiden Reaktionen nicht, oder nur spurenweise, was ebenfalls gegen die Auffassung Edlefsens zu sprechen scheint. Letzterer hat dann noch als Säurereaktion ein eigentümliches Verhalten des Naphtalinharns beschrieben, das darin besteht, dass der Harn 1—3 Tage nach seiner Entleerung auf Zusatz einer organischen oder anorganischen Säure eine kirsch- oder himbeerrote Farbe annimmt. Da durch vorheriges Aufkochen des Harns der Zeitpunkt des Auftretens um einige Zeit verlängert wird, so scheint eine Bakterienwirkung im Spiele zu sein. Es ist nicht unmöglich, dass diese Reaktion mit der vorhin beschriebenen Eisessig-Natriumnitrit-Reaktion identisch ist. Die Bakterienwirkung besteht möglicherweise in der Reduktion der Harn-Nitrate zu Nitriten, so dass bei Säurezusatz die Färbung nun ohne weiteres entstehen kann.

Baumann und Herter fanden auch die Ätherschwefelsäuren beim Hunde bedeutend vermehrt. Da der Harn an der Luft sich dunkel färbt und die Lösungen der Dioxynaphtaline ebenfalls sich rasch an der Luft schwärzen, so ist es sehr wahrscheinlich, dass das Naphtalin im Organismus nicht nur zu α - und β -Naphthol, sondern auch zu Dioxynaphtalinen oxydiert wird, die teils mit Schwefelsäure, teils mit Glykuronsäure gepaart ausgeschieden werden. Unter gewissen noch unerkannten Bedingungen kann auch Naphtalin unoxydiert in den Harn übergehen, wie Baumann und Herter fanden (vgl. hierzu auch Kuckein).

Eine von Penzoldt am Naphtalinharn beobachtete und auf Naphtachinon bezogene Reaktion (Grünfärbung, wenn einige Tropfen Harn mit konzentrierter Schwefelsäure unterschichtet werden) kommt nach Lesnik der α -Naphtholglykuronsäure zu.

Diphenylmethan (C_6H_5)₂:CH₂ wird vom Hunde als p-Oxydiphenylmethan, Diphenyl (C_6H_5)₂ als p-Oxydiphenyl an Schwefelsäure gebunden ausgeschieden (Klingenberg). Nach Fluoren (C_6H_4)₂:CH₂, ebenso wie nach Phenanthren (C_6H_4)₂:(CH)₂, konnte Klingenberg dagegen keine Vermehrung der Ätherschwefelsäuren feststellen. Dass der letztere Kohlenwasserstoff indessen doch eine Oxydation erfährt, zeigen die Kaninchenversuche von Bergell und Pschorr. Der Harn zeigte alle Eigenschaften, die für die Anwesenheit einer gepaarten Glykuronsäure sprechen. Sie selbst oder das darin enthaltene Oxydationsprodukt darzustellen, gelang nicht, wohl aber konnte aus der Bleiverbindung der Glykuronsäure durch Destillation mit Zinkstaub Phenanthren erhalten und so der Nachweis erbracht werden, dass ein Stoffwechselprodukt dieses Kohlenwasserstoffes vorlag.

2. Haloidderivate der Kohlenwasserstoffe.

Nach der Einführung von halogensubstituierten Benzolen treten im Harn Verbindungen auf, die den Komplex des Cystins und einer Glykuronsäure enthalten. Diese gepaarten linksdrehenden und reduzierenden Substanzen werden schon in der Kälte bei der Einwirkung verdünnter Säuren oder Alkalien und auch bei längerem Erhitzen des Harns leicht gespalten. Die dabei sich abspaltende linksdrehende Glykuronsäure ist sehr leicht zersetzlich und daher noch nicht isoliert worden (Baumann [28]), dagegen sind die anderen schwefel- und stickstoffhaltigen Paarlinge, die Meraptursäuren, genau studiert worden.

Nach Baumann und Preusse (37) spalten diese Säuren beim Erhitzen mit verdünnten Mineralsäuren Essigsäure ab und es entsteht eine Verbindung, die als ein Cystein zu betrachten ist, in dem der Wasserstoff der SH-Gruppe durch ein halogensubstituiertes Phenyl in der Parastellung ersetzt wird. Wie Friedmann auf dem Wege des Abbaus und der Synthese erwiesen hat, ist dieses substituierte Cystein identisch mit dem aus Eiweisscystin erhältlichen und die Konstitution der Meraptursäuren demnach durch folgende Formel wiederzugeben, in der das Halogenphenyl durch X bezeichnet ist: $\text{CH}_2\text{SX} \cdot \text{CHNH}(\text{COCH}_3)\text{COOH}$. Durch Essigsäureabspaltung entsteht hieraus eine substituierte α -Amino- β -thiopropionsäure $\text{CH}_2\text{SX} \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{COOH}$.

Die nach Verfütterung von Chlorbenzol $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$ beim Hunde im Harn auftretende Chlorphenylmeraptursäure $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NClSO}_3$ ist von Jaffé (221) beschrieben worden. Auch nach Einfuhr von o-Dichlorbenzol $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2$ entstehen kleine Mengen von Meraptursäuren, während p- und m-Dichlorbenzol nur eine vermehrte Ausscheidung von Ätherschwefelsäuren bewirken, also nur zu Phenolen oxydiert werden (Baumann [28]).

Die aus eingeführtem Brombenzol $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}$ gebildete Meraptursäure $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NBrSO}_3$ haben Baumann und Preusse (34, 37) und Jaffé untersucht. Sie entsteht am reichlichsten, 20–30 g nach Einfuhr von 100 g Brombenzol, im Hundeorganismus. Kaninchen erzeugen weniger davon. Die Bromphenylmeraptursäure, einem Hunde eingegeben, geht nur spurenweise in den Harn über. Besonders wichtig ist, dass danach keine linksdrehende Substanz auftritt. Derjenige Teil des Brombenzols, der die geschilderte Synthese nicht eingeht, erfährt eine ähnliche Oxydation, wie das Benzol. Baumann und Preusse konnten im Harn gebromte Dihydroxybenzole und zwei gebromte Phenole nachweisen, von denen das eine sicher p-Bromphenol, das andere wahrscheinlich o-Bromphenol war. Diese Oxydationsprodukte des Brombenzols gelangen als Ätherschwefelsäuren zur Ausscheidung. Auch nach Chlorbenzolfütterung scheinen einer Angabe von Jaffé zufolge ähnliche Oxydationsprodukte im Harn aufzutreten.

Die nach Einverleibung von Jodbenzol C_6H_5J auftretende p-Jodphenylmercaptursäure $C_{11}H_{12}NJSO_3$ haben Baumann und Schmitz untersucht. Nach 100 g Jodbenzol werden im Harn 18 g der Säure ausgeschieden.

Die drei Chlortoluole $Cl \cdot C_6H_4 \cdot CH_3$ gehen nach Hildebrandt (193) in die entsprechenden Chlorbenzoesäuren $ClC_6H_4 \cdot COOH$ über, die beim Hunde als Chlorhippursäuren, beim Kaninchen aber ungepaart ausgeschieden werden. Von den Bromtoluolen $BrC_6H_4CH_3$ hat Preusse die p-Verbindung untersucht. Sie wird beim Hunde und Kaninchen (Hildebrandt) zur entsprechenden Brombenzoesäure oxydiert und teilweise als solche, teilweise mit Glykokoll gepaart eliminiert. Ähnlich verhält sich nach Hildebrandt das o-Bromtoluol. Das Auftreten von Mercaptursäuren ist nach Eingabe der halogensubstituierten Toluole nicht beobachtet worden.

Bromnaphthalin $C_{10}H_7Br$ wird nach Baumann (3) ebenfalls als Mercaptursäure ausgeschieden, doch ist die gebildete Menge nach seinen wie Kuckeins Untersuchungen sehr gering. Aus letzteren ergibt sich, dass α -Bromnaphthalin beim Hunde zum grössten Teil unverändert im Harn auftritt und zwar in einer unbekannten Verbindung, aus der es erst durch Säuren abgespalten wird. Ein kleiner Anteil wird zu Bromnaphtol oxydiert und an Schwefelsäure, vielleicht auch an Glykuronsäure gebunden ausgeschieden. Das gleiche Verhalten zeigt α -Chlornaphthalin $C_{10}H_7Cl$.

p-Dibromdiphenyl $C_{12}H_8Br_2$ hat Klingenberg an einen Hund verfüttert und danach keine Vermehrung der Ätherschwefelsäuren feststellen können. Ob eine Oxydation zu p-Brombenzoesäure stattgefunden hat, ist nicht festgestellt worden.

3. Nitroderivate der Kohlenwasserstoffe.

Über die Ausscheidung des Nitrobenzols $C_6H_5NO_2$ ist nicht viel Sicheres bekannt. Ewald fand im Harne von Kaninchen und Hunden nach Vergiftung mit Nitrobenzol eine reduzierende Substanz, die irrtümlich für Zucker gehalten wurde. v. Mering (375) zeigte dann, dass der Nitrobenzolpharn zwar alkalische Kupferlösung reduziert, aber mit Hefe nicht vergärt und ausserdem Linksdrehung zeigt. Indessen scheint es noch zweifelhaft, ob die reduzierende Substanz wirklich etwas mit dem Nitrobenzol zu tun hat. Jaffé (220) hat im Harn nitrobenzolvergifteter Kaninchen durchaus nicht in allen Fällen Linksdrehung und Reduktion feststellen können und lässt die Frage offen, ob der Harn diese Eigenschaft nicht vielmehr einer im angewendeten Nitrobenzol enthaltenen Beimischung von Nitrotoluol verdankt. Jaffé erwähnt übrigens eine bemerkenswerte Reaktion des Nitrobenzolpharns. Es konnte darin eine nichtflüchtige Substanz nachgewiesen werden, die durch Chlorkalk rot, bei Anwesenheit einer Spur Mineralsäure durch dasselbe Reagens purpurn gefärbt wurde. Diese Substanz ist mit Anilin nicht identisch. Die beschriebene Reaktion scheint aber darauf hinzudeuten,

dass es sich um ein Aminoderivat handelt. Eine Vermehrung der Ätherschwefelsäuren konnten Baumann und Herter in einem Versuch am Hunde nicht mit Sicherheit feststellen.

Der nach Vergiftung mit Dinitrobenzol $C_6H_4(NO_2)_2$ ¹⁾ entleerte Harn ist nach den Mitteilungen Hubers braungelb bis schwarzbraun verfärbt. Reduktion von Fehlingscher Lösung wurde bisweilen beobachtet. Der Harn enthielt unverändertes Dinitrobenzol, das durch Überführung in Phenylen-diamin identifiziert wurde. Die Untersuchung auf Phenole hatte ein negatives Ergebnis. Strassmann und Schroeder haben diese an Kaninchen erhobenen Befunde auch für Hunde und Menschen bestätigt.

Eine bemerkenswerte Verschiedenheit in den Ausscheidungsverhältnissen zeigen die beiden von Jaffé (217, 220) untersuchten Nitrotoluole $C_6H_4(CH_3)(NO_2)$. Während die p-Verbindung als p-Nitrobenzoesäure und p-Nitrohippursäure in den Harn übergeht, aus dem letztere in Form einer schön kristallisierenden Harnstoffverbindung erhalten werden kann, wird das o-Nitrotoluol zwar auch zu o-Nitrobenzoesäure oxydiert, aber daneben entsteht o-Nitrobenzylalkohol, der als Glykuronsäureverbindung ausgeschieden wird. Diese Uronitrotoluolsäure benannte Säure $C_6H_4(NO_2)CH_2O \cdot C_6H_9O_6$ hat Jaffé als Harnstoffverbindung aus dem Harn gewonnen.

4. Sulfosäuren der Kohlenwasserstoffe.

Von den hierher gehörigen Stoffen ist nur die Benzolsulfosäure $C_6H_5SO_3H$ von Salkowski (493) untersucht worden. Ihr unveränderter Übergang in den Harn bei Hunden und Kaninchen wurde dadurch bewiesen, dass die Kalischmelze des alkoholischen Harnextraktes reichliche Phenolmengen enthielt.

5. Aminoderivate der Kohlenwasserstoffe.

Nach Einfuhr von Anilin $C_6H_5NH_2$ entleeren Hunde einen dunkelgefärbten Harn, der linksdrehend ist (Külz [289]) und erheblich vermehrte Ätherschwefelsäuren enthält. Die Vermutung Schmiedebergs (519), dass es sich um eine Aminophenolätherschwefelsäure handeln möchte, ist durch Fr. Müller und durch Engelhardt bestätigt worden, die als Spaltungsprodukt der Ätherschwefelsäure durch die Indophenolreaktion p-Aminophenol nachgewiesen haben, jener am Menschen, dieser an Tieren. Die Frage, ob ausserdem Anilin auch als solches in den Harn übergehen kann, wird verschieden beantwortet. Den ältesten positiven Tierversuchen Bergmanns stehen die negativen Befunde von Schuchardt und Sonnenkalb gegenüber. Auch Schmiedeberg konnte die Ausscheidung von unverändertem Anilin bei Hunden nicht nachweisen. Damit stimmen die klinischen Beobachtungen Grandhombres bei

¹⁾ Wahrscheinlich ist Metadinitrobenzol benutzt worden.

gewerblichen Vergiftungen überein, dem es in keinem Falle von Anilinismus gelang, das Gift im Harn aufzufinden. Die Ergebnisse neuerer Untersuchungen sprechen indessen dafür, dass doch unter gewissen Umständen unverändertes Anilin die Nieren passiert. So konnte Fr. Müller in einem Vergiftungsfall das Anilin sowohl im Destillat des Harns wie in der alkalischen Ätherausschüttelung durch verschiedene Reaktionen nachweisen (Bromwasser, Chlorkalklösung, Fichtenspanreaktion, blaugrüne Färbung mit Bichromat und Schwefelsäure etc.) und Engelhardt hat bei seinen Tierversuchen ebenfalls positive Ergebnisse gehabt, auch in solchen Fällen, wo nicht tödliche Gaben (0,2—0,3 bei Katzen, 0,7—1,0 bei Hunden) verabreicht wurden, Mengen, die noch unter den von Schmiedeberg verwendeten Dosen liegen. Das erfolglose Suchen nach Anilin im Harn mag zum Teil seine Ursache darin haben, dass die Reaktionen direkt mit dem Harn z. B. von Schuchardt und Grandhomme angestellt wurden, während Engelhardt stets die Ätherausschüttelung des alkalisierten Urins verwendete.

Vom Dimethylanilin $C_6H_5N(CH_3)_2$ ist nur bekannt, dass es beim Hund eine erhebliche Vermehrung der Ätherschwefelsäuren bewirkt (Baumann und Herter).

Auch nach Verabreichung von Diphenylamin $C_6H_5-NH-C_6H_5$ fand Klingenberg die Ätherschwefelsäuren des Harnes vermehrt. Als Spaltungsprodukt gelang es, das p-Oxydiphenyl $C_6H_5-C_6H_4OH$ zu isolieren und zu identifizieren. Es hatte also ausser der Oxydation eine Abspaltung der Imidgruppe stattgefunden.

Von Abkömmlingen des Anilins ist das Acetanilid (Antifebrin) $C_6H_5NH.COCH_3$ mehrfach untersucht worden. Cahn und Hepp wollen die unveränderte Substanz im Harn nachgewiesen haben, eine Angabe, die Fr. Müller, Della Cella und Jaffé und Hilbert nicht bestätigen konnten. Beim Menschen wird das eingeführte Acetanilid wohl zum Teil in acetyliertes p-Aminophenol, zum Teil auch unter Abspaltung der Acetylgruppe in p-Aminophenol verwandelt, die mit Schwefelsäure, zum grössten Teil mit Glykuronsäure gepaart, ausgeschieden werden. Das acetyl-p-aminophenol-schwefelsaure Kalium $KO_3S.OC_6H_4.NHCOCH_3$ wurde von Mörner aus dem Harn isoliert und durch die Analyse und den Nachweis der Spaltungsprodukte als solches erkannt. Die Reindarstellung der gepaarten Glykuronsäure gelang dagegen nicht, insbesondere ist es noch zweifelhaft, ob der Paarling Aminophenol oder Acetylaminophenol ist. Bei Hunden wird dagegen nach den Versuchen Jaffés und Hilberts nur ein kleiner Teil zu p-Aminophenol oxydiert, der Hauptteil des Acetanilids wird zu o-Oxyphenyl-

karbaminsäure $C_6H_4 \begin{matrix} \nearrow OH \\ \searrow NHCOOH \end{matrix}$ umgewandelt. Auch letztere ist teils an Schwe-

fel-, teils an Glykuronsäure gebunden im Harn vorhanden. Die Oxyphenyl-

karbaminsäure scheint im freien Zustande nicht beständig zu sein und geht

unter Wasserabspaltung in ihr Anhydrid, o-Oxykarbanil $C_6H_4 \begin{array}{c} \diagup O \diagdown \\ \diagdown N \diagup \end{array} C(OH)$

über. Kaninchen bilden keine Oxyphenylkarbaminsäure, sondern scheiden das Acetanilid unter Abspaltung der Acetylgruppe zum grössten Teil als p-Aminophenol mit Glykuronsäure und Schwefelsäure gepaart aus.

Um einen Antifebrinharn als solchen zu erkennen, kocht man ihn mit Salzsäure und weist direkt im Harn (Müller) oder besser im Rückstand der Ätherausschüttelung des neutralisierten Harns (Vulpus) das p-Aminophenol mittelst der Indophenolreaktion (Rotfärbung mit Karbolwasser und Chromsäure, Blaufärbung auf nachfolgenden Ammoniakzusatz) nach.

Das Formanilid C_6H_5NHCOH verhält sich nach Kleine dem Acetanilid sehr ähnlich. Der Harn von damit gefütterten Hunden zeigte Linksdrehung und gab nach dem Kochen mit Salzsäure die Indophenolreaktion. Es konnte aus dem Harn o-Oxykarbanil gewonnen werden, daneben war p-Aminophenol nachzuweisen. Das Verhalten im Kaninchenorganismus entspricht ganz dem des Acetanilids.

Phenylurethan $NH(C_6H_5)COOC_2H_5$ wird zum kleinen Teil als p-Oxyphenylurethan an Schwefelsäure gebunden ausgeschieden (Giacosa).

Diphenylbiuret $(C_6H_5NH)_2(CO)_2NH$ gewann Koehne unverändert aus dem Harn des damit gefütterten Hundes wieder. Die Menge der Ätherschwefelsäuren war nicht vermehrt.

Phenylglycin $C_6H_5NHCH_2COOH$, das in vitro leicht in Indol umzuwandeln ist, erfährt nach Thesen und Rosenfeld im Tierkörper diese Umwandlung nicht. Wie es ausgeschieden wird, konnte Thesen wegen der kleinen Dosen, in der das giftige Präparat von den Tieren vertragen wird, und wegen seiner wenig charakteristischen Eigenschaften nicht nachweisen.

Die von Nencki und Boutmy untersuchte Malonanilsäure $C_6H_5NHCOCH_2COOH$ wird zum grössten Teil unverändert ausgeschieden.

Im Harn von Kaninchen, die längere Zeit Phenylhydroxylamin C_6H_5NHOH erhalten hatten, fand Lewin einen gelben Körper, den er auf Grund einer chemischen Reaktion (siehe bei Azoxybenzol) für Azoxybenzol hielt. Anilin und p-Aminophenol wurden vergeblich gesucht.

Toluidine $NH_2.C_6H_4.CH_3$. Hammerbacher stellte zuerst fest, dass o-Toluidin die Ätherschwefelsäuremenge des Harns vermehrt, p-Toluidin dagegen nicht. Letzteres hatten schon Baumann und Herter gefunden. Treitenfeld zeigte, dass p-Toluidin als solches in den Harn übergeht. Auch o-Toluidin wird unter gewissen Umständen spurenweise unverändert ausgeschieden. Die Hauptmenge wird aber oxydiert und als gepaarte Schwefelsäure eliminiert, nach deren Spaltung Treitenfeld aus dem alkalisch gemachten Harn mit Äther eine Substanz isolierte, die die Reaktionen des p-

Aminophenols gab, aber wohl p-Aminokresol gewesen ist. Auf eine Aminobenzoe- resp. -hippursäure haben Graebe und Schultzen sowie Hildebrandt (193) vergeblich im Toluidinharn gefahndet.

Die Acetylverbindungen der Toluidine $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NHCOCH}_3$ sind sämtlich von Jaffé und Hilbert untersucht worden. p-Acettoluid wird von Kaninchen und Hunden nahezu vollständig als p-Acetylaminobenzoesäure $\text{COOH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NHCOCH}_3$ ausgeschieden. Das o-Acettoluid erfährt bei Hunden eine analoge Umwandlung, wie das Acetanilid. Aus dem Harn lässt sich das Anhydrid einer Oxykresylkarbaminsäure, ein Methyloxykarbanil

$\text{C}_6\text{H}_5 \begin{array}{c} \diagup \text{CH}_3 \\ \text{N} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \text{C}(\text{OH})$ isolieren. Über die Stellung des eingetretenen Hydroxyls ist

vorläufig nichts Sicheres ermittelt. Diese Verbindung ist wahrscheinlich als Glykuronsäure im Harn enthalten, da dieser linksdrehend ist. Auch nach Einfuhr von m-Acettoluid enthält der Harn linksdrehende gepaarte Verbindungen, die nicht näher erforscht sind. Ein Teil des m-Acettoluids wird von Hunden (zu 50%) und Kaninchen (zu 20%) als m-Acetylaminobenzoesäure ausgeschieden.

Das den Toluidinen isomere Benzylamin $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ wird nach Schmiedeberg (519) von Hunden zum kleinsten Teil unverändert ausgeschieden. Die Hauptmenge erscheint als Hippursäure im Harn, wird also zu Benzoessäure oxydiert. U. Mosso hat die aus dem eingeführten Benzylamin gebildete Hippursäure beim Hunde quantitativ bestimmt und gefunden, dass 91,2% des Benzylamins als Hippursäure ausgeschieden wurden.

Von Sulfonsäuren der Aminokohlenwasserstoffe ist bisher nur die Sulfanilsäure $\text{HSO}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2$ untersucht worden. Nach Ville wird sie teils als solche, teils als Sulfanilkarbaminsäure $\text{HSO}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NHCONH}_2$ ausgeschieden.

6. Phenole mit 1 Atom Sauerstoff.

Phenol $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$, dem Tierkörper innerlich oder äusserlich appliziert, wird zum Teil als Phenolätherschwefelsäure $\text{C}_6\text{H}_5\text{OSO}_3\text{H}$ ausgeschieden. Baumann (26) gibt an, dass nach grösseren Phenolgaben der Harn linksdrehend werde. Indessen tritt diese Erscheinung bereits nach Zufuhr von recht kleinen Mengen ein (Falck). Sie ist zurückzuführen auf die Anwesenheit der von Kütz (292) aus dem Phenolharn isolierten Phenylglykuronsäure $\text{C}_6\text{H}_{11}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{O}_7$. Ein wesentlicher Teil der Karbolsäure (nach Tauber 45–68%, nach Schaffer 38–50%) wird zu Dioxybenzolen oxydiert ausgeschieden und zwar entsteht, wie Baumann und Preusse (36) zeigten, wesentlich Hydrochinon, Brenzkatechin dagegen nur in geringen Mengen. Beide waren ebenfalls mit Schwefelsäure gepaart. Ob unter gewissen Umständen das Hydrochinon im Tierkörper noch weiter oxydiert wird und braun oder grün gefärbte Produkte

sich bilden, oder ob diese färbenden Stoffe, die dem Karbolharn seine charakteristische Farbe verleihen, immer erst durch Oxydation des aus seiner Schwefelsäureverbindung abgespaltenen Hydrochinons entstehen, wie Schmiedeberg (519) annehmen möchte, ist noch ungewiss. Sicher ist, dass hell entleerte Karbolurine mit Zunahme der alkalischen Reaktion sich beim Stehen an der Luft braun bis schwarz färben. Andererseits wird aber auch von Baumann und Preusse (35) angegeben, dass durch Äther dem frischen, sauer reagierenden Harn eine braune Substanz entzogen werden kann, die nicht Hydrochinon ist.

Die Angaben über das Vorkommen ungebundenen Phenols im Harn sind ebenfalls strittig. v. Jaksch stellt es entschieden in Abrede, während nach Kunkel Phenol in sehr geringen Mengen nachgewiesen sein soll. Mir sind keine Mitteilungen über die Ausscheidung freier Karbolsäure beim Menschen bekannt geworden. Dagegen geht aus den interessanten und ausgedehnten Versuchsreihen Puglieses hervor, das beim hungernden Hund ein Teil der eingeführten Karbolsäure (0,025—0,1 g pro kg) in einer mehr oder weniger vorgeschrittenen Periode der Inanition frei im Harn wieder erscheint und aus dem Harn direkt abdestilliert werden kann. Die in dieser Form ausgeschiedenen Mengen schwankten zwischen 3,5—61% der eingeführten Dosis. Beim normal ernährten Hunde konnte nach Eingabe der gleichgrossen Phenolmenge niemals freies Phenol im Harn nachgewiesen werden.

Über die Dauer der Ausscheidung gibt Kunkel an, dass sie sehr rasch beginnt und nach 12 Stunden nahezu beendet ist. Binnendijk will beim Kaninchen nach 2 Stunden schon 65% der subkutan injizierten Menge gefunden haben, nach 8 Stunden nur noch Spuren. Eine Zerstörung von Phenol findet im Organismus nicht statt, wie Schaffers Versuche zeigen, der die gepaarten Schwefelsäuren fast genau im Verhältnis des eingeführten Phenols vermehrt fand.

Äther des Phenols. Vom Anisol $C_6H_5.OCH_3$ gibt Kossel beiläufig an, dass es sich im Stoffwechsel ähnlich verhalte wie der Äthyläther, das Phenetol $C_6H_5.OC_2H_5$. Nach den Untersuchungen Kossels und seiner Schüler Kühling und Lehmann wird das Phenetol zum Äthyläther des Hydrochinons $OH.C_6H_4.OC_2H_5$ oxydiert, der teils an Schwefelsäure, teils an Glykuronsäure gebunden im Harn ausgeschieden wird. Die letztere Verbindung ist kristallinisch erhalten und Chinäthonsäure $C_6H_5O_7.C_6H_4.OC_2H_5$ genannt worden.

Jodoanisol $CH_3OC_6H_4JO_2$ wird nach Röhm ann im Darmkanal zu Jodanisol reduziert und dieses geht unter Abspaltung der Methylgruppe in Jodphenol über. Aus dem Harn mit Jodoanisol gefütterter Hunde konnte Röhm ann p-jodphenolschwefelsaures Kalium $SO_3K.OC_6H_4J$ darstellen.

Von den Estern des Phenols sind nur die der Orthophosphorsäure untersucht worden. Autenrieth und Vamóssy haben nachgewiesen, dass

mit Triphenylphosphat $\text{OP}(\text{OC}_6\text{H}_5)_3$ gefütterte Hunde im Harn Diphenylphosphorsäure $\text{OP}(\text{OC}_6\text{H}_5)_2\text{OH}$ ausscheiden. Das abgespaltene Phenol verursacht eine Steigerung der Ätherschwefelsäuren.

Substitutionsprodukte der Phenole. Von den Chlorphenolen $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{OH}$ hat Karpow die Ortho- und die Paraverbindung untersucht. Beide werden als Ätherschwefelsäuren ausgeschieden, vielleicht auch gepaart mit Glykuronsäure, denn Külz (289) beobachtete nach Verfütterung der drei isomeren Chlorphenole Linksdrehung des Harns. Von dem eingeführten o-Chlorphenol konnte Karpow durch Destillieren des Harns mit Salzsäure 84,7% wiedergewinnen, ungefähr ebensoviel vom p-Chlorphenol. Der fehlende Anteil wird wohl zu Dioxyverbindungen oxydiert; dafür spricht das Dunkelwerden der Chlorphenolharnen an der Luft.

Das Tribromphenol $\text{C}_6\text{H}_2\text{Br}_3\text{OH}$ wird ebenfalls mit Schwefelsäure gepaart ausgeschieden (Baumann und Herter).

Auch die Nitrophenole $\text{NO}_2\text{—C}_6\text{H}_4\text{—OH}$ verlassen, wie aus Baumann und Herters und Hammerbachers Versuchen ersichtlich ist, wahrscheinlich als Ätherschwefelsäuren den Organismus. Das o-Nitrophenol konnte im Destillat des mit Salzsäure versetzten Harns nachgewiesen werden. Ob irgendwelche Oxydationsprodukte ausserdem im Harn enthalten sind, ist ungewiss. Auffallend ist die Angabe Baumanns und Herters, dass das Destillat des nicht angesäuerten Nitrophenolharns gelb gefärbt war. Wahrscheinlich tritt auch eine Paarung mit Glykuronsäure ein, denn nach Eingabe von o- oder p-Nitrophenol wird nach Külz (289) linksdrehender Harn entleert.

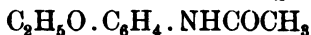
Eingeführtes Trinitrophenol (Pikrinsäure) $(\text{NO}_2)_3\text{C}_6\text{H}_2\text{OH}$ bewirkt bei Menschen und Tieren eine tief orange-gelbe bis rotbraune Färbung des Harns. Die Menge der gepaarten Schwefelsäuren fanden Baumann und Herter, Karplus und Rymysa vermehrt, Walko dagegen nicht. Ein grosser Teil der Pikrinsäure wird als solche ausgeschieden (Walko), während Karplus glaubt, dass sie zum Teil als Ätherschwefelsäure im Harn vorhanden sei, was Baumann und Herter aber nicht konstatieren konnten. Ein anderer Teil der eingeführten Säure wird in komplizierter Weise verändert. Die Kenntnis dieser Ausscheidungsprodukte ist noch recht mangelhaft. Dass infolge eines Reduktionsprozesses Pikraminsäure $(\text{NO}_2)_2\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_2\text{OH}$ gebildet und ausgeschieden wird, hat bereits Rymysa angenommen. Indessen haben erst Karplus und Walko diese Annahme einigermaßen sicher gemacht. Sie ist indessen nicht durch die Darstellung der Säure selbst, sondern nur durch den Nachweis eines Aminokörpers gestützt. Diese Aminoverbindung ist übrigens nur in minimalen Mengen im Harn vorhanden. Ferner hat Walko einen in Äther löslichen Phenolkörper gefunden, der mit Eisenchlorid braunschwarze Färbung gibt. Die grösste Menge der Umwandlungsprodukte bildet ein in Äther unlöslicher roter Farbstoff. Die Ausscheidung der Pikrinsäure geht sehr schleppend vor sich. In dem Vergiftungsfall Adlers war nach

Einnahme von 1 Kaffeelöffel noch am 6. Tage Pikrinsäure im Harn nachweisbar. Der Patient von Karplus schied nach 5,8 g bis zum 17. Tage Pikrinsäure aus.

Karbonyl-o-Aminophenol (o-Oxykarbonyl) $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array} \text{CO}$ wird im Organismus von Hunden und Kaninchen zu Karbonyl-o-oxyaminophenol $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array} \text{CO}$ oxydiert, das hauptsächlich als gepaarte Schwefelsäure, zu kleinen Teil vielleicht auch als Glykuronsäure zur Ausscheidung gelangt. Der unveränderte Körper war im Harn nicht nachweisbar (Gressly und Nencki).

Nach Einfuhr von p-Aminophenol $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ enthält der rotbraun gefärbte Harn die Ätherschwefelsäureverbindung desselben und gibt nach dem Erhitzen mit Salzsäure die Indophenolreaktion. Ob es auch zur Glykuronsäurebildung kommt, ist unbekannt. Doch soll der Harn nach Hinsberg und Treupel die Nylandersche Probe geben.

Der nach Gebrauch von Phenacetin (p-Acetphenetidin)



entleerte Harn enthält nach Mörner die auch im Antifebrinharn vorkommende Acetyl-p-Aminophenolschwefelsäure und eine nicht rein erhaltene, wahrscheinlich analog konstituierte Glykuronsäure. Unverändertes Phenacetin war nicht im Harn nachzuweisen, dagegen konnte Fr. Müller die Anwesenheit von Phenetidin $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH}_2$ wahrscheinlich machen: der mit Salzsäure versetzte Harn gibt auf Zusatz einiger Tropfen Natriumnitrit- und dann α -Naphthollösung nach dem Alkalisieren eine prachtvolle Rotfärbung, die nach dem Ansäuern mit Salzsäure in Violett übergeht (Diazoreaktion). Mit Eisenchlorid gibt der Harn bisweilen Rotfärbung.

Nach Einnahme von Phenokoll, Aminoacet-p-Phenetidin $\text{C}_2\text{H}_5\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NHCOCH}_2\text{NH}_2$ färbt sich der Harn nach Hertel mit Eisenchlorid ebenfalls braunrot, nach Mosso und Faggioli mit Natriumhypobromit rubinrot. Diese Reaktion trat nach Einnahme von 1,5 g nach 20 Minuten ein und verschwand nach 7 Stunden. Ob sie auf die Ausscheidung des unveränderten Körpers zu beziehen ist, soll erst erwiesen werden. Apolysin (Monophenetidinzitronensäure) $\text{C}_2\text{H}_5\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NHCOC}_5\text{H}_7\text{O}_6$ (Nencki und Jaworski) und Kryofin $\text{C}_2\text{H}_5\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NHCOCH}_2\text{OCH}_3$ (Schreiber) verhalten sich dem Phenacetin sehr ähnlich: Zunahme der gepaarten Ätherschwefelsäuren, Indophenolreaktion in dem mit Salzsäure erhitzten Harn, braunrote Färbung mit Eisenchlorid und Diazoreaktion auf Phenetidin. Gleiche Reaktionen zeigt der nach Laktophenin $\text{C}_2\text{H}_5\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NHCOCHOH} \cdot \text{CH}_3$ entleerte Harn (Strauss), nur ist die Zunahme der Ätherschwefelsäuren noch nicht nachgewiesen worden. Die Zerlegung in p-Phenetidin resp. p-Aminophenol im Organismus

ist für eine Anzahl anderer hierher gehöriger Derivate des Phenetidins erwiesen worden, so für das Pyrantin (p-Äthoxyphenylsuccinimid) von Giofredi, für das Amygdophenin $C_2H_5O \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot COCH(OH)C_6H_5$ von Stüve. Ferner haben Hinsberg und Treupel eine Anzahl solcher Verbindungen untersucht, die im Harn als leicht spaltbare Derivate des p-Aminophenols ausgeschieden werden. Dagegen wird die Phenacetinkarbonsäure (p-Äthoxyphenylmalonamidsäure?) $C_2H_5O \cdot C_6H_4 \cdot NHCOCH_2COOH$ nach Nencki und Boutmy unverändert im Harn ausgeschieden.

Die drei Kresole $CH_3 \cdot C_6H_4 \cdot OH$ werden mehr oder weniger vollständig als Kresolätherschwefelsäuren eliminiert. Der Umfang, in dem dies stattfindet, ist bei den einzelnen Isomeren verschieden. Während das m-Kresol anscheinend nur in dieser Form den Körper verlässt, geht von der p-Verbindung ein kleiner Anteil in p-Oxybenzoesäure über und vom o-Kresol wird ein Bruchteil zu Hydrotoluchinon $CH_3 \cdot C_6H_3(OH)_2$ oxydiert, das ebenfalls mit Schwefelsäure gepaart im Harn austritt (Baumann und Herter, Preusse). Linksdrehung des Harns hat Külz (289) beobachtet. Auch Thymol, Methylpropylphenol $C_{10}H_{14}O(CH_3 : C_3H_7 : OH = 1 : 4 : 3)$, verursacht eine vermehrte Ausscheidung der gebundenen Schwefelsäuren (Baumann und Herter), deren Paarlinge Thymol und ein mit Wasserdämpfen nicht flüchtiges Phenol sind, das ammoniakalische Silberlösung reduziert (Preusse) und seinem Schmelzpunkt nach vielleicht Thymohydrochinon ist (Blum [54]). Ausserdem tritt im menschlichen (Blum) und Kaninchenharn (Külz [292], Katsuyama und Hata) Thymolglykuronsäure auf¹⁾, die Blum (55) in Form der Dichlorthymolglykuronsäure $C_{16}H_{22}Cl_2O_8$ durch Behandlung des Harns mit Calciumhypochlorit kristallinisch erhielt. Auf welchem Umwandlungsprodukt die dunkle, beim Stehen noch zunehmende Färbung des Thymolharns beruht, ist nicht bekannt.

Dithymoldijodid, Aristol, $(CH_3 \cdot C_3H_7 \cdot C_6H_3OJ)_2$, wird nach subkutaner Applikation bei Hunden im Organismus zerlegt. Von dem im Aristol eingeführten Jod wird nach Quinquaud und Fournioux etwa der vierte Teil als Jodalkali im Harn ausgeschieden. Die Ausscheidung dauert 4—5 Tage. Ob das gebildete Thymol in der oben geschilderten Weise eliminiert wird und ob sich auch unverändertes Aristol im Harn findet, ist nicht untersucht.

Das Anethol $CH_3O \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 : CH \cdot CH_3$, der Methyläther des p-Propenylphenols wird nach Giacosa (149) zu Anissäure $CH_3OC_6H_4COOH$ oxydiert, die als Glykokollverbindung (Anisursäure) bei Menschen, Kaninchen und Hunden im Harn auftritt. Kühling fand daneben noch Anissäure. Indessen ist die Menge der ausgeschiedenen Anisursäure gering. Giacosa erhielt nach Eingabe von 5,2 g Anethol nur 0,575 g Anisursäure. Was aus der Hauptmenge der Substanz wird, ist unbekannt. Kühling fand im Harn

¹⁾ Auch das isomere Karvakrol ($CH_3 : C_3H_7 : OH = 1 : 4 : 2$) soll nach Hildebrandt als Glykuronsäure von Kaninchen ausgeschieden werden.

auch eine Ätherschwefelsäure, die von einem Oxydationsprodukt des Anethols abstammen soll. Giacosa dagegen konnte keine Zunahme der Ätherschwefelsäuren konstatieren.

Die Ausscheidungsverhältnisse der Naphtole $C_{10}H_7OH$ sind bereits beim Naphtalin berührt worden. Zum kleineren Teil verlassen sie sowohl nach äusserlicher (Mauthner) wie innerlicher Applikation den Körper als Naphtolschwefelsäuren, zum grösseren als Naphtolglykuronsäuren, die von Lesnik unter Nencki aus dem Harn isoliert wurden. Nach längerer Zufuhr von α - und β -Naphtol färbt sich der Harn ähnlich dem Karbolharn dunkel, was Nencki und Lesnik auf vorhandene Dioxynaphtaline beziehen. Spuren von Naphtol sind ungepaart im Harn vorhanden. Der Methyläther des β -Naphtols (Nerolin) $C_{10}H_7OCH_3$ wird teilweise als Glykuronsäure ausgeschieden (Hildebrandt [195]).

Das Martiusgelb Dinitro- α -Naphtol $C_{10}H_5(NO_2)_2OH$ wird bei Hunden und Menschen durch den Harn ausgeschieden und lässt sich nach Säurezusatz mit Äther ausschütteln. Der Rückstand gibt, mit einigen Tropfen Cyankalium- und Ammonsulfatlösung erwärmt, eine rote Färbung (Vitali). Ob Paarung mit Schwefelsäure oder Glykuronsäure stattfindet, ist nicht untersucht.

Anhang: Schwefelverbindungen der Phenole.

Bei interner oder subkutaner Zufuhr von Methylenblau (Tetramethyl-

thioninchlorid) $N \begin{cases} C_6H_5 & \text{---} N(CH_3)_2 \\ & \diagup \quad \diagdown \\ & S \\ & \diagdown \quad \diagup \\ C_6H_5 & \text{---} N_3(CH_2)_2Cl \end{cases}$ ist der Harn beim Menschen oder Tier

blau oder grün gefärbt. Diese Farbe ist von unverändert ausgeschiedenem Methylenblau hervorgerufen. Daneben findet sich ein farbloses Umwandlungsprodukt, das sich an der Luft nicht spontan bläut, aber beim Kochen mit Essigsäure einen grünblauen Farbstoff liefert (Voisin und Hauser). Nach Achard und Castaigne findet sich dieses Produkt nur in geringer Menge bei gesunden Individuen, besonders reichlich bei Nierenerkrankungen. Bei Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen wird Methylenblau, in kleinen Dosen beliebig appliziert, fast nur in dieser farblosen Form eliminiert; erst bei grossen Dosen tritt unveränderter Farbstoff auf. Von Linossier und Barjon ist auf Grund von Versuchen die Meinung geäussert worden, dass die Alkaleszenz des Harns für die Bildung der farblosen Verbindung ausschlaggebend sei. Indessen haben Reynaud und Olmer in einer grossen Anzahl Fälle die Beobachtung gemacht, dass die Reaktion des Harns ohne Bedeutung für die Ausscheidung des Umwandlungsprodukts ist. Interessant ist ihre Angabe, dass es bereits 15—30 Minuten nach der subkutanen Injektion im Harn auftritt, während eine Bläuung sich meist erst nach 25 Minuten zeigt. Für den Beginn der Blaufärbung des Harns nach subkutaner In-

jektion von 0,05 g Methylenblau bei Gesunden werden von Mavrojanis 40—50 Minuten, von Assfalg 30 Minuten, für das Ende der Ausscheidung 24—50 Stunden angegeben. Die Beobachtungen über das Auftreten eines farblosen, sich an der Luft nicht spontan bläuenden Umwandlungsproduktes im Harn werden durch eine Untersuchung von C. A. Herter neuerdings vervollständigt und erklärt. In der Leber von Tieren, denen intravenös Methylenblau injiziert wurde, fand sich neben unverändertem Farbstoff eine farblose in Wasser lösliche Modifikation, die weder spontan an der Luft noch durch Wasserstoffperoxyd oder Kalumpersulfat gebläut wurde, wohl aber beim Kochen mit Säuren. Achard und Castaigne erhielten wahrscheinlich das gleiche Produkt, als sie Methylenblau in die Bauchhöhle eines Tieres spritzten und nach einiger Zeit die Flüssigkeit wieder ausfliessen liessen.

Sansom hatte angegeben, dass phenolsulfosaures Natrium $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_3\text{Na}$ im Organismus in Phenol und Natriumsulfat zerfalle. Diese unrichtige Ansicht wurde durch verschiedene Forscher (Salkowski [493], Rabuteau, Baumann und Herter) an Tieren und Menschen widerlegt und die unveränderte Ausscheidung festgestellt. Aus dem Harn, der sich mit Eisenchlorid blau färbt, konnte das Salz kristallinisch erhalten werden. Von besonderem Interesse ist, dass eine Vermehrung der Ätherschwefelsäuren nicht statt hat, das Phenol also durch Eintritt der Sulfogruppe in Parastellung das Vermögen sich mit Schwefelsäure zu paaren eingebüsst hat.

7. Phenole mit 2 Atomen Sauerstoff.

Die Dihydroxylbenzole $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})_2$, Brenzkatechin, Resorcin und Hydrochinon werden nach Baumann und Herter zum Teil als gepaarte Schwefelsäuren ausgeschieden. Dass sie ausserdem auch in Paarung mit Glykuronsäure im Harn vorkommen, hat Külz (292) für das Resorcin und Hydrochinon nachgewiesen, wenn es bisher auch nicht gelungen ist, diese Verbindungen kristallinisch zu erhalten. Auch für Brenzkatechin hat der nämliche Autor (288) Linksdrehung angegeben. Ob die genannten Phenole eine Oxydation erfahren, ist unbekannt, da quantitative Bestimmungen der Ausscheidung nicht vorliegen. Nur für das Brenzkatechin hat de Jonge es durch Kaninchenversuche sehr wahrscheinlich gemacht, dass eine Umwandlung, wenn überhaupt, nur in sehr geringem Masse stattfindet. Der Harn zeigte schon bei Eingabe von 4 und 5 mg eine deutliche Reaktion auf Brenzkatechin. Nach Resorcingebrauch zeigt der Harn die Eigentümlichkeit, dass er beim Schütteln nach Ammoniakzusatz sich schön grün färbt, eine Reaktion, die reine Resorcinlösungen nicht geben (Kymmyser). Stokvis hat dann später die interessante Beobachtung mitgeteilt, dass ein in ammoniakalische Gärung übergegangener Resorcinharn bedeutende Mengen eines blauschwarzen Farbstoffes absetzte, der in seinem ganzen Verhalten dem Resorcinblau oder Lackmoid sehr ähnlich war. Diese Farbstoffbildung scheint

auf einer Autoxydation des Resorcins unter Mitwirkung von Harnsäure zu beruhen.

Von den Äthern dieser Phenole ist es allein das als Arzneimittel verwendete Guajakol, Brenzkatechinmonomethyläther $\text{OHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, dessen Ausscheidungsverhältnisse wiederholt untersucht worden sind. Es tritt als Ätherschwefelsäure in den Harn über. In welchem Umfange diese Paarung erfolgt, darüber gehen die Angaben etwas auseinander. Während Marfori und Dronke angeben, dass sämtliches Guajakol als Guajakolschwefelsäure eliminiert wird, sind neuere Untersucher zu einem anderen Ergebnis gelangt und finden, dass nur ein Teil des eingeführten Medikamentes in dieser Form den Körper verlässt. Hensels Zahlen schwanken zwischen 25–50%. Eschle fand die Vermehrung der Ätherschwefelsäuren nach therapeutischen Dosen entsprechend durchschnittlich etwa 50% der Einfuhr und Knapp und Suter in einem Versuch 54,6%. Niemals wurde soviel Guajakol an Schwefelsäure gebunden, dass die schwefelsauren Salze im Harn verschwanden. Ein anderer nicht viel kleinerer Bruchteil tritt in anderer Bindung im Harn auf, aus der beim Kochen mit Säuren unverändertes Guajakol abgespalten wird. Wahrscheinlich liegt eine Bindung an Glykuronsäure vor, denn der Harn ist besonders nach Einfuhr hoher Dosen deutlich linksdrehend (Kälz [288], Hensel, Eschle) und reduziert alkalische Kupferlösung. Die beim Destillieren des Harns mit Säuren, also durch Spaltung der gepaarten Verbindungen erhältlichen Mengen von Guajakol sind von Hensel bestimmt worden. Er fand, dass bei täglicher Einfuhr von 0,5 g in einem Falle durchschnittlich 50% (wovon 30% an Schwefelsäure gebunden waren), in einem anderen Falle 86% (50% als Ätherschwefelsäure) im Harn enthalten waren.

Knapp und Suter geben an, dass ein Teil des Guajakols frei ausgeschieden würde. Obwohl sie eine Methode zur quantitativen Bestimmung des „etwa vorhandenen freien Guajakols im Urin“ mitteilen, enthalten doch ihre Versuche in dieser Hinsicht keine positiven Angaben. Ebenso wenig ist aus den Mitteilungen Eschles über den Guajakolnachweis (in der alkoholischen Lösung des abgedunsteten ätherischen Harnextraktes mit Eisenchlorid eintretende Grünfärbung) mit Sicherheit zu entnehmen, dass nicht gepaartes Guajakol vorlag.

Ein geringer Teil des Guajakols erfährt eine Umwandlung durch Oxydation und geht in Pyrogallol- oder Oxyhydrochinonderivate über. Das beweist einmal die dunkle Färbung des Harnes, die beim Stehen an der Luft eintritt, indessen bei therapeutischen Dosen nur in geringem Grade zu beobachten ist, und die im Tierexperiment beobachtete Ausscheidung von Phenolen, die ammoniakalische Silberlösung reduzieren. Eschle gibt ferner an, dass nach sehr grossen Dosen von Guajakol bei Hunden der Harn eine durch

Salzsäure in zähen, schleimigen Flocken fällbare Substanz enthielt, die die Millonsche und Biuretreaktion gab.

Auch auf die Haut direkt oder in Dampfform appliziertes Guajakol erscheint nach Linossier und Lannois im Harn. Ihre Versuche zeigen, dass die Aufnahme und Ausscheidung eine sehr rapide ist. Schon nach $\frac{1}{4}$ Stunde enthält der Harn Guajakol, dessen Menge in der 3. und 4. Stunde ihr Maximum erreicht. Leider ist die angewendete Methode Saillets (kolorimetrisch durch Versetzen des Harndestillates mit Salpetersäure und Vergleichen gleichbehandelter Guajakollösungen von bekanntem Gehalt) nicht exakt, so dass auf die Anführung der Versuchsergebnisse verzichtet werden kann.

Das Guajakolkarbonat $(C_6H_4OCH_3)_2CO_3$ wird in gleicher Form ausgeschieden wie das Guajakol selbst. Betreffs der quantitativen Verhältnisse geht aus den Untersuchungen von Eschle sowie von Knapp und Suter hervor, dass bei kleineren Dosen verhältnismässig mehr Guajakol im Harn erscheint, als bei grösseren. So fand ersterer nach mehrtägiger Verabreichung von 1,5 g Karbonat 66%, von 3 g 44% und von 6 g 23% Guajakol an Schwefelsäure gebunden. Die Zahlen der beiden anderen Autoren stimmen damit überein.

Guajakolglyzerinäther $(CH_3OC_6H_4O)_3C_3H_5$ bewirkt nach Knapp und Suter nur eine zweifelhafte Vermehrung der gepaarten Schwefelsäure. Guajakol findet sich demgemäss nur spurenweise im sauren Harndestillat. Unveränderter Äther konnte nicht nachgewiesen werden. Wahrscheinlich findet sich im Harn ein Oxydationsprodukt desselben, das nicht isoliert werden konnte. Die nämlichen Forscher haben auch die Ausscheidung des Guajakolzimtsäureesters $CH_3OC_6H_4O.COCH:CH.C_6H_5$ untersucht, der sich leicht im Organismus spaltet. Nach Eingabe von 3 g war im Tagesharn 75% des eingeführten Guajakols nachweisbar, von dem mehr als 50% wahrscheinlich an Schwefelsäure gebunden war. Ausserdem fanden sich noch 11% Guajakol in einer nicht durch Säure, wohl aber durch Natronlauge verseifbaren Verbindung (unveränderter Ester?), so dass im ganzen 86% der eingegebenen Menge im Urin auftraten. Guajakolsulfosaures Kalium $CH_3OC_6H_4(OH)SO_3K$ (Thiokoll) passiert wahrscheinlich analog den anderen aromatischen Sulfosäuren den Organismus unverändert. Der Harn zeigte keine Vermehrung der Ätherschwefelsäuren (Knapp und Suter).

Das Guajacetin, brenzkatechinmonoacetsaures Natrium $OH.C_6H_4OCH_2COONa$ konnte Bass nach Eingabe des Mittels kristallinisch wieder erhalten. Anscheinend geht die Hauptmenge unverändert in den Harn über.

Von höheren Homologen der zweiwertigen Phenole ist zunächst das Orcin $CH_3.C_6H_3(OH)_3(CH_3:OH:OH=1:3:5)$ zu erwähnen, dessen Ausscheidung zum Teil in Form einer Ätherschwefelsäure geschieht (Baumann und Herter). Auch die Bildung von Glykuronsäure ist von Külz wahr-

scheinlich gemacht. Kürzlich von Brenneisen im Leipziger pharmakologischen Institut angestellte noch unveröffentlichte Versuche¹⁾ haben ebenfalls eine starke Linksdrehung des nach Orcineinfuhr entleerten Harns bei Kaninchen festgestellt und ferner ergeben, dass, wenn auch nicht regelmässig, ein Teil des eingegebenen Orcins frei im Harn auftritt. So fanden sich in einem Versuche nach Eingabe von 0,4 g Orcin 0,15 als solches wieder, das durch die Fichtenspan- und die Homofluoreszein-Reaktion identifiziert wurde. Ein anderer Teil des Orcins erscheint, solange der Harn der Kaninchen alkalische Reaktion zeigt, zu einem blauen lackmusähnlichen Farbstoff oxydiert im Harn, entweder gelöst oder als Sediment. Nach Einfuhr grösserer Dosen kann man im frischen Harn zylinderförmige Konglomerate dieses Farbstoffes beobachten. Die Ausscheidung des isomeren Kresorcins ($\text{CH}_3:\text{OH}:\text{OH}=1:2:4$) verläuft anscheinend ähnlich, doch ist Farbstoffbildung dabei nicht beobachtet worden.

Eugenol, Allylguajakol $\text{C}_6\text{H}_3 \begin{matrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 & 1 \\ \text{OCH}_3 & 3, \text{ wird nach Giacosa} \\ \text{OH} & 4 \end{matrix}$

und Kühling in Form einer sehr unbeständigen Ätherschwefelsäure, zum geringen Teil auch in ungebundener Form eliminiert. Der Methylenäther

des Allylbrenzkatechins, das Safrol $\text{C}_6\text{H}_3 \begin{matrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 & 1 \\ \text{O} & 3 \\ \text{O} & 4 \end{matrix}$ und das Iso-

safrol, der Methylenäther des Propenylbrenzkatechins $\text{C}_6\text{H}_3 \begin{matrix} \text{CH} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{O} \\ \text{O} \end{matrix}$

finden sich nach Heffter, soweit sie nicht dampfförmig mit der Expirationsluft ausgeschieden werden, als Piperonylsäure $\text{C}_6\text{H}_3 \begin{matrix} \text{COOH} \\ \text{O} \\ \text{O} \end{matrix}$ im Harn.

8. Phenole mit 3 Atomen Sauerstoff.

Das Pyrogallol $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_3(1:2:3)$ kann innerlich genommen²⁾ unverändert im Harn nachgewiesen werden (Bernard). Nach Jüdeli geht diese Ausscheidung sehr rasch vorüber, so dass in einem Selbstversuch mit 0,5 g nach 12 Stunden der Harn nichts mehr davon enthielt. Das Gleiche war in Tierversuchen der Fall zu einer Zeit, als die Vergiftungssymptome noch auf der Höhe waren. Ferner findet sich im schwarzbraun gefärbten Harn noch ein Zersetzungsprodukt, das mit Salpetersäure eine feuerrote Färbung gibt (Jüdeli). Ein Teil des Pyrogallols verlässt nach Baumann und Herter den Organismus als Ätherschwefelsäure.

¹⁾ Mündliche Mitteilung des Herrn Geheimrat R. Boehm.

²⁾ Vitali fand schon nach 0,05 g bei einem Hunde unverändertes Pyrogallol im Harn.

Viel spärlicher sind unsere Kenntnisse hinsichtlich des Phloroglucins $C_6H_3(OH)_3$ (1:3:5). In der Literatur findet sich nur die Angabe von Pittinger, dass der von einem Kaninchen nach 0,5 g entleerte Harn kein Phloroglucin enthielt und dass auch nach längerem Kochen mit konzentrierter Salzsäure solches nicht nachweisbar war. Andere Ergebnisse hatten Versuche, die im Leipziger pharmakologischen Institut angestellt wurden¹⁾. Der nach Eingabe von 1 g Phloroglucin entleerte Harn von Hunden gab direkt sowohl die Fichtenspan- wie die Vanillin-Salzsäurereaktion, enthielt also wohl unverändertes Phloroglucin.

9. Alkohole.

Von den aromatischen Alkoholen sind nur wenige auf ihre Ausscheidung geprüft worden. Nach Nencki (408) wird eingeführtes Saligenin $OH \cdot C_6H_4 \cdot CH_2OH$ in Salizylsäure umgewandelt und als solche und als Salizylursäure ausgeschieden. Die Elimination dauerte sehr lange — 43 Stunden, nachdem 4,5 g Saligenin in drei Dosen genommen worden waren. Nach den Erfahrungen über die Ausscheidung des Salizins (s. unten) ist übrigens daran zu denken, dass das Saligenin auch als Ätherschwefelsäure ausgeschieden werden könnte.

Der von Hildebrandt (145) untersuchte p-Thymolalkohol $CH_3 \cdot C_6H_2(C_3H_7)(OH) \cdot CH_2OH$ ($CH_3OH : CH_3 : OH : C_3H_7 = 1 : 2 : 4 : 5$) erscheint bei Kaninchen als gepaarte Glykuronsäure im Harn, die in Form ihres Chlorsubstitutionsproduktes, des Dichlorthymotinglykuronsäureanhydrids $C_{17}H_{18}O_8Cl_2$ isoliert wurde. Bei der Säurespaltung liefert es ein Dichlorthymol.

Den Alkoholen ist noch hinzuzuzählen das Fuchsin (Rosanilin- und p-Rosanilinsalze). Nach Feltz und Ritter ist der Harn bei Menschen und Hunden nach Fuchsinzufuhr rot gefärbt. Es ist aber nicht geprüft worden, ob es sich um die Ausscheidung von unverändertem Farbstoff handelt. Nur haben Baumann und Herter festgestellt, dass nach p-Rosanilineinfuhr bei Hunden keine Vermehrung der Ätherschwefelsäuren stattfindet.

10. Säuren mit 2 Atomen Sauerstoff.

Die Säuren dieser Gruppe werden in der Regel als Glykokollverbindungen ausgeschieden. Doch ist diese Synthese nach Wiener, beim Kaninchen wenigstens, abhängig von dem zur Verfügung stehenden Vorrat des Organismus an Glykokoll, der recht konstant, aber auch sehr gering ist. Ist diese Glykokollmenge verbraucht, so erscheint der Überschuss der Säure ungepaart im Harn. Indessen tritt die Paarung mit Glykokoll nicht in allen Fällen sicher ein, sondern es zeigen sich Verschiedenheiten im Verhalten der einzelnen Säuren. Piperonylsäure $C_6H_5(O_2CH_2)COOH$ wird vom Menschen gepaart, vom Hund

¹⁾ Mündliche Mitteilung des Herrn Geheimrat R. Boehm.

und Kaninchen ungepaart ausgeschieden (Heffter) und für die Kuminssäure $C_6H_4(C_3H_7)COOH$ hat Jacobsen am Hunde die Bildung von Kuminursäure beobachtet, während Nencki und Ziegler unveränderte Ausscheidung sahen. Schliesslich sei noch an die merkwürdige Beobachtung Weiskes erinnert, der bei einem Hammel eingegebene Benzoesäure, auch wenn Glykokoll zugefügt wurde, als solche im Harn wiederfand, während v. Schroeder bei Wiederholung dieser Versuche am Schaf fast vollständige Umwandlung in Hippursäure beobachtete. Schmiedeberg (521) nimmt zur Erklärung dieser auffallenden Differenz an, dass die Nieren des Weiskeschen Versuchstieres besonders viel des hippursäurespaltenden Histozyms enthalten hätten.

Die Entdeckung, dass in den Magen eingeführte Benzoesäure C_6H_5COOH den Organismus als Hippursäure $C_6H_5CO \cdot NHCH_2COOH$ verlässt, wird allenthalben Wöhler zugeschrieben. Das entspricht nicht genau den Tatsachen, und es mag daher erlaubt sein, etwas eingehender auf die Entdeckungsgeschichte der ersten Synthese, die man im Tierkörper beobachtet hat, einzugehen. In seiner bekannten Abhandlung (622) teilte Wöhler 1824 einen Versuch mit, den er über den Übergang der Benzoesäure in den Harn anstellte. Er fand im Harn eines Hundes, der $\frac{1}{2}$ Drachme Benzoesäure mit dem Futter erhalten hatte, eine in nadelförmigen Prismen kristallisierende Säure. Diese Kristalle, die wie Salpeter aussahen und bei der Sublimation Kohle hinterliessen, hielt Wöhler für Benzoesäure, ein verzeihlicher Irrtum, da die Hippursäure damals noch nicht entdeckt war. Erst im Jahre 1830 hat Liebig (Geigers Magazin der Pharmazie, März) gezeigt, dass die sogenannte Benzoesäure des Pferdeharns eine Säure sui generis sei, und sie Hippursäure benannt. Wöhler sprach dann, sich des früheren Versuches erinnernd, 1831 die Vermutung aus (Berzelius, Lehrbuch der Chemie Bd. 4, 376), dass die Benzoesäure bei der Verdauung wahrscheinlich in Hippursäure umgewandelt werde, ohne aber durch eine Wiederholung des Experiments diese Ansicht zu bestätigen. 1841 veröffentlichte Ure die an Patienten gemachte Beobachtung, dass nach Benzoesäureeingabe im Harn reichlich Hippursäure ausgeschieden werde. Die Identifizierung derselben geschah durch eine Anzahl Reaktionen. Besonders wird ihre geringe Löslichkeit in Äther gegenüber der Benzoesäure hervorgehoben. Infolge dieser Mitteilung veranlasste Wöhler seinen Schüler Keller, Versuche an sich selbst anzustellen, die die Angaben Ures bestätigten und die Ausscheidung von Hippursäure durch eine Analyse ausser Zweifel setzten. So müssen wir also mit Liebig (Ann. der Chemie und Pharm. 50, 169. 1844) als die Entdecker der Umwandlung von Benzoesäure in Hippursäure durch den Organismus Ure und Keller bezeichnen.

Bei Darreichung nicht zu grosser Gaben erscheint, wie die Versuche von Schroeders und Wieners zeigen, die Benzoesäure quantitativ im Harn. Ersterer fand am Schaf innerhalb 24 Stunden 94 - 99% der eingeführten Säure,

zum grössten Teil als Hippursäure, wieder. Wiener beobachtete am Kaninchen, dass die vollständige Ausfuhr vier Tage währte und dass bei mässigen Dosen (etwa 1 g pro kg) ebenfalls die ganze Menge (96—98 %) meist an Glykokoll gebunden im Harn wieder erschien, während nach Zufuhr grösserer Mengen stets ein fast konstanter Verlust von ca. 0,5 g zu verzeichnen war. Dieses Defizit wird durch die Versuche Sieberts, aus denen hervorgeht, dass nach Verabreichung von grossen Gaben Natriumbenzoat bei Kaninchen eine gepaarte Glykuronsäure im Harn auftritt, vielleicht erklärt. Diese Säure ist sehr leicht zersetzlich. Die Natur des Paarlings konnte bisher noch nicht ermittelt werden.

Unter gewissen Bedingungen kann sich aus Benzoessäure auch Benzamid bilden. R. Cohn (88) hat gezeigt, dass, wenn man einem Hunde grosse Mengen Ammoniumbenzoats eingibt, ein sehr kleiner Bruchteil des Salzes als Benzamid $C_6H_5CONH_2$ ausgeschieden wird, ein Dehydratationsprozess, analog der Harnstoffbildung aus Ammoniumkarbonat.

Einige Ester der Benzoessäure hat Nencki (410) untersuchen lassen. Nach Eingabe des Glycerinesters, Tribenzoicin $C_3H_5(COOC_6H_5)_3$ fand sich in zwei Versuchen am Hunde soviel Hippursäure im Harn, als 60 und 54,6 % der eingeführten Benzoessäure entsprachen. Beim Menschen war die Verseifung im Darm noch vollständiger: es wurden 97 % der aufgenommenen Benzoessäure wieder gefunden. Auch bei Einfuhr von Phenolbenzoessäureester $C_6H_5CO_2C_6H_5$ wurde im menschlichen Organismus der Ester vollständig zerlegt und ungefähr die theoretische Menge Phenol und Hippursäure ausgeschieden.

Verschiedene Abkömmlinge der Benzoessäure erscheinen ebenfalls ganz oder teilweise als Hippursäure im Harn. Das ist nachgewiesen für das Benzoessäureanhydrid $(C_6H_5CO)_2O$ (Salkowski [500]), Benzamid $C_6H_5CONH_2$ (Salkowski [496], L. v. Nencki), Dibenzamid $(C_6H_5CO)_2NH$, Benzoylharnstoff $C_6H_5CO.NH.CONH_2$ (Koehne). Dagegen konnte Giacosa im Hundeharn nach Eingabe von Benzonitril C_6H_5CN weder Hippur- noch Benzoessäure auffinden, auch nicht Benzamid. Ein Teil der eingeführten Substanz geht anscheinend unverändert fort mit Expirationsluft, Harn und Fäces, die alle den charakteristischen Geruch des Benzonitrils zeigen. Ein anderer Teil verwandelt sich in eine Verbindung, die als Ätherschwefelsäure im Harn erscheint. Baumann (28) hat später nachgewiesen, dass die Ätherschwefelsäuren bei ihrer Spaltung die Nitrile der Salizyl- und p-Oxybenzoessäure liefern. Anscheinend entsteht das letztere in grösserer Menge.

Gibt man Vögeln Benzoessäure ein, so erscheint diese nicht als Hippursäure, sondern als Ornithursäure $(C_6H_5CO)_2.C_6H_{10}N_2O_2$, d. h. mit Diaminovaleriansäure gepaart (Jaffé).

Die substituierten Benzoessäuren und die höheren Homologen, die mit Glykokoll gepaart ausgeschieden werden, sind folgende:

m-Chlorbenzoesäure $C_6H_4ClCOOH$ (Graebe und Schultzen),
 o-Chlorbenzoesäure (Hildebrandt [193]),
 m-Brombenzoesäure $C_6H_4BrCOOH$ (Hildebrandt),
 o-, m-, p-Fluorbenzoesäure $C_6H_4FICOOH$ (Coppola),
 m-Nitrobenzoesäure $C_6H_4(NO_2)COOH$ (Bertagnini, R. Cohn [89]),
 o-, m-, p-Toluylsäure $C_6H_4(CH_3)COOH$ (Kraut),
 Kuminsäure $C_6H_4(C_3H_7)COOH$ (Jacobsen).

Auch für die m-Aminobenzoessäure $C_6H_4(NH_2)COOH$ ist die Ausscheidung als entsprechende Glykokollverbindung von Salkowski (498) nachgewiesen worden. Daneben fand sich aber im Harn der Versuchstiere ausser unveränderter Säure noch eine mit Harnstoff gepaarte Säure, die Uraminobenzoessäure $C_6H_4(NH \cdot CONH_2)COOH$, ein Befund, den R. Cohn (89) bestätigt hat.

Saccharin, o-Benzoesäuresulfinid $C_6H_4 \begin{matrix} \text{CO} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{SO}_2 \end{matrix} \text{NH}$ geht nach den über-

einstimmenden Versuchsergebnissen von Stutzer, Salkowski, (499) Aducco und Mosso unverändert in den Harn über. In den Versuchen Salkowskis enthielt das aus dem Harn wieder gewonnene Saccharin grössere Mengen von p-Sulfaminbenzoesäure, die aber, wie spätere Versuche lehrten, in dem käuflichen Präparat neben der o-Verbindung enthalten war. Die Ausscheidung verläuft sehr rasch. Nach Einnahme von 5 g begann sie nach $\frac{1}{2}$ Stunde und war nach 24 Stunden beendet (Aducco und Mosso).

Säuren, die die Karboxylgruppe am Ende einer längeren Seitenkette haben, gehen im Organismus durch Oxydation häufig in Benzoesäure über und werden ganz oder teilweise als Hippursäure ausgeschieden. Das ist festgestellt für die Phenylpropionsäure $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2COOH$ (E. und H. Salkowski, Knoop) und die Zimtsäure $C_6H_5 \cdot CH:CHCOOH$ (Graebe und Schultzen). Für letztere hat R. Cohn (89) auch gezeigt, dass ein sehr kleiner Teil unverändert in den Harn übergeht. Keine Oxydation erleidet bei Kaninchen und Hunden eingeführte Phenylelessigsäure $C_6H_5CH_2COOH$, die als Phenacetursäure $C_6H_5CH_2CO \cdot NHCH_2COOH$ den Organismus verlässt (E. u. H. Salkowski, Knoop). Beim Menschen scheint sich nach den Selbstversuchen Hotters die Säure anders zu verhalten. Nach Zufuhr von täglich 3 g Phenylelessigsäure konnte im Harn nur Hippursäure, niemals Phenacetursäure aufgefunden werden.

Giacosa hat ausser dem Benzonitril auch das Phenylacetonitril $C_6H_5CH_2CN$ auf sein Verhalten im Organismus untersucht. Es ergab sich eine nicht sehr erhebliche Steigerung der Ätherschwefelsäuren und das Auftreten einer kristallinischen Säure, die Giacosa trotz des um 40° höheren Schmelzpunktes für Phenacetursäure hielt.

Ein sehr interessantes Verhalten zeigen die in der Seitenkette substituierten Aminosäuren. Die Aminophenylelessigsäure $C_6H_4CH_2(NH_2)COOH$

tritt nach Schotten zum Teil als Mandelsäure $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ im Urin aus. Nach Eingabe von 13 g Aminophenyllessigsäure wurden 2,9 g Mandelsäure erhalten, wobei wesentliche Verluste stattgefunden hatten. Eine andere Säure war nicht aufzufinden, namentlich keine Hippursäure. Dagegen werden diejenigen Aminosäuren, die in der Seitenkette drei Kohlenstoffatome besitzen, wie die α -Phenylaminopropionsäure $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ (Schotten, Knoop) und die α -Aminozimtsäure $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{C}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ (Baumann [29]) im Organismus vollständig oder bis auf einen geringen Rest zerstört. Da diese Beobachtungen mit den am Tyrosin (Oxyphenyl- α -aminopropionsäure $\text{OH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$) gemachten übereinstimmen, so hat Schotten den Satz aufgestellt, dass alle aromatischen Aminosäuren, die in der Seitenkette 3 Kohlenstoffatome enthalten, von denen das mittelste die Aminogruppe bindet, eine nahezu vollständige Verbrennung erfahren. Nach Knoop ist vielleicht die Substitution am α -Kohlenstoff ein Hindernis für die β -Oxydation, da auch eine OH-Gruppe an jener Stelle denselben Einfluss wie die NH_2 -Gruppe ausübt.

Knoop hat die Ausscheidung der Phenylbuttersäure $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$, der Phenylisokrotonsäure $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}:\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$ und der Phenylvaleriansäure $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$ untersucht, von denen die beiden ersteren zu Phenyllessigsäure oxydiert und als Phenacetursäure ausgeschieden werden, die letztere dagegen in Benzoesäure übergeht und als Hippursäure im Harn erscheint. Auch dieses Verhalten entspricht der von Knoop aufgestellten Regel des Oxydationsangriffes in β -Stellung, da auf diese Weise zuerst Phenylpropionsäure entstehen muss.

Die o-Nitrophenylpropionsäure $\text{NO}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{C}:\text{C}\cdot\text{COOH}$ geht nach den Untersuchungen G. Hoppe-Seylers bei Kaninchen als Indoxylschwefelsäure in den Harn über, vielleicht auch als Indoxylglykuronsäure. Bei Hunden findet diese Umsetzung anscheinend nicht statt.

Die Naphtoesäuren $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{COOH}$ sind von R. Cohn (90) untersucht worden. Ihre Ausscheidung vollzieht sich je nach der Art der Versuchstiere verschieden. Bei Kaninchen verlässt die α -Säure den Körper unverändert, während beim Hund neben unveränderter Säure auch eine Glykokollverbindung, die a-Naphtursäure im Harn auftritt. Die β -Säure verhält sich umgekehrt und wird beim Hund unverändert ausgeschieden, während sie beim Kaninchen teilweise mit Glykokoll gepaart wird. Der menschliche Organismus scheint sich der α -Säure gegenüber nach einem älteren Versuche von Nencki (408) wie das Kaninchen zu verhalten, d. h. es tritt keine Synthese ein.

11. Säuren mit 3 Atomen Sauerstoff.

Von den drei isomeren Oxybenzoesäuren $\text{OH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{COOH}$ ist die Salizylsäure und ihre Verbindungen am häufigsten in bezug auf ihre Ausscheidung untersucht worden. Sie tritt sehr rasch im Harn auf — schon

nach $\frac{1}{4}$ —1 Stunde fällt die Violettfärbung mit Eisenchlorid positiv aus — und ist, falls die Dosis nicht zu hoch war, innerhalb von 25—30 Stunden ausgeschieden. Ug. Mosso fand die Eliminationsdauer nach 3 innerhalb von 18 Stunden genommenen 1 g-Dosen zu 28 Stunden nach der letzten Dosis. Als 3 g auf einmal genommen wurden, dauerte die Ausscheidung 36 Stunden. Bei grossen Dosen kann die Elimination viel länger dauern, z. B. nach 50 g Natriumsalizylat, die irrtümlich genommen waren, 5 Tage (Allaine) und sogar 16 Tage lang, als innerhalb eines Monats 200 g genommen worden waren (Feltz). Dass die Dauer der Ausscheidung von Erkrankungen der Nieren und der Kreislaufsorgane verzögert wird, geht aus den Untersuchungen von Purpus und Chelchowski hervor. Auch durch das Alter scheint die Dauer der Ausscheidung, wie die Angaben des letzteren und besonders von Brouardel zeigen, beeinflusst zu werden. Dieser gibt an, dass bei drei Personen, die unter gleichen Bedingungen dieselbe Gabe Salizylsäure nahmen, die Ausscheidung bei der 23jährigen nach $\frac{1}{4}$ Stunde begann und 24 Stunden dauerte, bei der 46jährigen nach 2 Stunden einsetzte und nach 2 Tagen endigte, dass schliesslich bei dem 68jährigen Individuum die Salizylsäure erst nach 2 Tagen im Harn auftrat und 8 Tage lang nachweisbar war. Diese merkwürdigen Angaben verdienen eine Nachprüfung, vor allem auch eine Erweiterung nach der quantitativen Seite hin.

Über die Form, in der die Salizylsäure im Harn erscheint, wissen wir seit Bertagninis (47) Untersuchungen, dass sie teils als solche, teils mit Glykokoll gepaart als Salizylursäure $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4\text{CONHCH}_2\text{COOH}$ ausgeschieden wird. Die Frage, ob sich auch eine gepaarte Ätherschwefelsäure bildet, ist für den Menschen und das Kaninchen zu verneinen; beim Hund dagegen hatten die Versuche von Baumann und Herter ein positives Resultat. Einer Zerstörung unterliegt die Säure im Organismus nicht, wie Ug. Mosso gezeigt und Bondzyński bestätigt hat. Ersterer fand 97—106% der eingeführten Säure (2—4 g) im Harn von Menschen und Hunden wieder. Davon schied die Versuchsperson den grössten Teil als Salizylursäure aus, der Hund dagegen als Salizylsäure.

Auch nach Aufbringung in Salbenform oder als alkoholische Lösung auf die Haut erscheint Salizylsäure im Harn. Bourget hat die Ausscheidung nach Anwendung verschiedener 10%iger Salizylsäuresalben quantitativ verfolgt. Seine Methode beruht nicht, wie die Mossos auf der Isolierung und Wägung der Salizyl- resp. Salizylursäure als solcher, sondern auf der Umwandlung in Tribromphenol, das zur Wägung kommt. Kontrollversuche, die ein Urteil über den Wert der Methode erlauben, werden nicht angeführt. Nach Anwendung einer mit Unguent. glycerini hergestellten Salbe trat nach 5 Stunden die Eisenchloridreaktion im Harn auf. Der 24stündige Harn enthielt in verschiedenen Versuchen 3—10 mg Salizylsäure. Vaselinealbe brachte schon nach 2 Stunden eine Reaktion. Die 24stündige Ausscheidung schwankte

zwischen 40—80 mg. Nach einer Schweinefettsalbe enthielt der Harn bereits nach einer Stunde Salizylsäure; ausgeschieden wurden 100—240 mg. Die höchsten Zahlen 0,2—1,4 g wurden erhalten mit einer Schweinefett-Lanolin-salbe, die zugleich 10% Ol. Terebint. enthielt, wodurch natürlich die Resorptionsbedingungen verändert wurden. Interessant ist, dass bei jüngeren Individuen die Säure rascher und in grösseren Mengen im Harn erscheint, als bei solchen, die über 40 Jahre alt sind. Bourget nimmt eine verschiedene Resorptionsfähigkeit der Haut an. Wenn wir uns aber der Versuche von Brouardel erinnern, so dürfen wir vielleicht eher an Unterschiede in der Elimination, als in der Resorption denken.

Von den Estern der Salizylsäure sind eine ziemliche Anzahl auf ihr Verhalten im Organismus geprüft worden, wobei wesentlich die Frage nach der schwereren oder leichteren Spaltbarkeit im Darmkanal gelöst werden sollte. Eine besondere Stellung nehmen unter ihnen der Methylester (Gaultheria-Öl) $\text{OHC}_6\text{H}_4\text{COOCH}_3$ und der Äthylester $\text{OHC}_6\text{H}_4\text{COOC}_2\text{H}_5$ ein, weil sie infolge ihrer Wasserlöslichkeit unzersetzt resorbierbar sind. Sie gehen zum Teil als solche, d. h. in Form der entsprechenden Ätherschwefelsäuren (Baumann und Herter) in den Harn über, teils werden sie nach vorheriger Verseifung als Salizyl- resp. Salizylursäure ausgestossen. Baas berechnet aus der Zunahme der Ätherschwefelsäure beim Hunde eine unveränderte Ausscheidung von 8—13% des eingeführten Methylesters und 12 bis 15% des Äthylesters, Zahlen, die nur annähernde Werte darstellen. Gespalten wurden 21—26%, wobei allerdings nur bis zu 3 Tagen nach der Einnahme der Harn untersucht wurde. Bondzyński fand beim Menschen nach Einfuhr des Äthylsalizylats im Harn der nächsten 5 Tage 91,3% der eingeführten Salizylsäure.

Nach Applikation des Methylesters auf die Haut erscheint nach sehr kurzer Zeit Salizylsäurereaktion im Harn. Aus den Mitteilungen von Linossier und Lannois geht nicht hervor, ob nur Salizylsäure oder auch die Ätherschwefelsäure des Methylesters zur Ausscheidung kommt. Nach Aufpinselung von 2 g findet sich im 24stündigen Harn 10%, nach 4 g 25—30% der Salizylsäure. Über den Verlauf der Ausscheidung nach Auftragung von 4 g Methylester auf den Schenkel gibt folgende Tabelle Auskunft:

		Harnmenge in ccm	Ausgeschiedene Salizylsäure
Nach	3 Stunden	125	0,023 g
	6 "	250	0,065 "
	9 "	155	0,124 "
	24 "	415	0,498 "
	36 "	870	0,113 "
	48 "	500	0,085 "
	60 "	575	Spuren
	72 "	550	
		Total	0,858 g

Die mit den übrigen Estern der Salizylsäure angestellten Versuche seien kurz in tabellarischer Form ausgeführt.

Salizylsäureester	Im Harn	Autor
Phenol (Salol)	Beim Menschen Vermehrung der Ätherschwefelsäuren, woraus Spaltung zu 44 und 69% berechnet wird	Baas
o- und p-Chlorphenol (Chlorsalole)	Beim Hunde Vermehrung der Ätherschwefelsäuren und Salizylsäure nachgewiesen	Karpow
Tribromphenol (Tribromsalol)	Bei Kaninchen Salizylsäure und Tribromphenol nachgewiesen	Fajans
Acetyl-p-Aminophenol (Salophen)	Salizylsäure, Ätherschwefelsäuren u. p-Aminophenol nachgewiesen (beim Hund). Aus der Salizylsäure (+ Hippursäuremenge) wird beim Menschen eine Spaltung von 67–89% gefunden, beim Hunde 10, beim Kaninchen 47%	Siebel
Resorzin	Keine Spaltungsprodukte nachweisbar, aber positive Eisenchloridreaktion	Neencki (410)
Hydrochinon α - und β -Naphtol	Eisenchloridreaktion positiv, Spaltungsprodukte nachgewiesen	Lesnik
Thymol	Eisenchloridreaktion positiv	
Äthylenglykol (OH . C ₂ H ₄ CO) . O ₂ C ₂ H ₄	Beim Menschen Salizylsäure entsprechend einer Spaltung von 47,6%	Bondzyński
Glycerin (Trisalizin)	Beim Menschen Salizylsäure entsprechend 8,7% der eingeführten Substanz. 86,7% unverändert im Kot	
Dichlorhydrin OHC ₂ H ₄ CO . C ₂ H ₄ Cl ₂	Beim Menschen Salizylsäure entsprechend 92,7% des eingegebenen Esters	
Distearylsalizylglyzerid	Am Menschen Salizylsäure nachgewiesen. Fast vollständige Resorption	Humnicki
Amylalkohol	Bei Tieren Salizylsäure nachgewiesen	Chanot u. Doyon

Salizylamid OHC₆H₄.CONH₂ verhält sich ähnlich wie der Methyl-ester: im Harn ist eine Salizylamidschwefelsäure nachweisbar (Baumann und Herter). In dieser Form scheint bei Hunden ein grosser Teil ausgeschieden zu werden, eine kleinere Menge als Salizyl- bzw. Salizylursäure. Unverändertes Amid ist nur in Spuren nachweisbar (Baas). Salizylphenacetin OH . C₆H₄ . CO . NH . C₆H₄OC₂H₅ gelangt nach Schubenko unverändert beim Menschen zur Ausscheidung.

Die Aminosalizylsäuren OH . C₆H₃(NH₂) . COOH verhalten sich, wenigstens was die untersuchten o- und p-Verbindungen angeht, ähnlich der

m-Aminobenzoesäure, d. h. sie treten bei Hunden zum grössten Teil als die entsprechenden Uraminosäuren $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_3(\text{NHCONH}_2)\text{COOH}$ in den Harn über (Pruszyński). Die Anilinomethylsalizylsäure $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$, hat Suck bei Hunden untersucht. Der Harn zeigte mit Eisenchlorid braunviolette Färbung und deutliche Vermehrung der gepaarten Schwefelsäuren.

Während die Salizylsäure (o-Oxybenzoesäure) nur beim Hunde teilweise mit Schwefelsäure gepaart zur Ausscheidung gelangt, verhalten sich ihre beiden Isomeren etwas anders. Baumann und Herter fanden, dass die m- und die p-Oxybenzoesäure im Harn zum Teil als Ätherschwefelsäuren, zum Teil mit Glykokoll gepaart (m- und p-Oxybenzursäure) auftreten und dass stets ein Teil den Organismus unverändert verlässt. Für die p-Säure gilt das Vorstehende allerdings nur mit der Einschränkung, dass eine Paarung mit Schwefelsäure beim Menschen nicht einzutreten scheint, sondern nur bei Hunden und Kaninchen. Ein kleiner Anteil dieser Säure erfährt eine weitergehende Veränderung, indem sie, wahrscheinlich durch den Einfluss der Darmfäulnis, unter Bildung von Phenol zerfällt, das als Phenolschwefelsäure die Nieren passiert. Diese Umsetzung ist aber sehr geringfügig, denn ein Hund, dessen Harn vor dem Versuch kein Phenol enthielt, schied nach Einnahme von 4 g p-Oxybenzoesäure nur 35 mg Phenol im Laufe des Versuchstages aus. Es sind also nur 1,2% der Säure der erwähnten Zersetzung anheimgefallen (Baumann [30]). Schotten hat in einem Selbstversuch nach Einnahme von 26 p-Oxybenzoesäure die Mengen der ausgeschiedenen Säuren bestimmt. Er gewann 35,32% unverändert, 16,34% als Glykokollverbindung. Der Harn wurde gesammelt solange, als er noch „erhebliche Mengen von Säure“ enthielt, was bis 16 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis der Fall war. Offenbar war damit aber die Ausscheidung nicht beendet. Hildebrandt (195) hat neuerdings angegeben, ohne dafür nähere Beweise beizubringen, dass die p-Oxybenzoesäure eine teilweise Paarung mit Glykuronsäure eingehe, während Salizyl- und m-Oxybenzoesäure dies nicht tun.

Die p-Methylätheroxybenzoesäure (Anissäure) $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOH}$ fand Bertagnini (47) im Selbstversuch unverändert im Harn wieder. Indessen zeigten später Graebe und Schultzen, sowie Giacosa, dass bei jenem Versuche wahrscheinlich eine individuelle Besonderheit mitgespielt hatte und dass die Anissäure sich teilweise analog den übrigen Monokarbonsäuren mit Glykokoll zu Anisursäure $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{NHCH}_2\text{COOH}$ paart. Giacosa gewann nach Einnahme von 6 g Natriumsalz 1 g Anisursäure und 0,1314 g Anissäure aus dem 24stündigen Harn wieder. Beim Hunde konnte er dagegen ebenfalls unveränderte Ausscheidung feststellen.

Der p-Amino-m-oxybenzoesäuremethylester



unter der Bezeichnung Orthoform therapeutisch verwendet, soll nach Mosse teilweise unverändert in den Harn übertreten. Das Orthoform gibt eine An-

zahl von Reaktionen, die allgemein für Aminophenolverbindungen charakteristisch sind, aber keine spezifische Reaktion. Wenn somit ein ätherisches Extrakt aus Harn von Menschen und Kaninchen nach Orthoformeinnahme jene Reaktionen gab, so ist damit die unveränderte Ausscheidung, die Mosse annimmt, nicht erwiesen, solange nicht das Orthoform als solches isoliert ist. Denn es kann auch Aminoxybenzoesäure vorgelegen haben. Mosse fand ferner im Orthoformharn bei Menschen eine beträchtliche Vermehrung der Ätherschwefelsäuren, die damit erklärt wird, dass es zum Teil im Organismus in Aminophenol umgewandelt werde. Diese Annahme ist nicht notwendig denn da das Orthoform eine freie Hydroxylgruppe besitzt, so kann es ebenso wie die m-Oxybenzoesäure selbst eine Ätherschwefelsäure bilden.

Von den 3 isomeren Kresotinsäuren $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})\text{COOH}$ ist nur die p-Verbindung untersucht worden. Loesch (zit. bei Demme) fand unter Nencki, dass sie bei Hunden teils unverändert, teils mit Glykuronsäure gepaart ausgeschieden wird. Weder eine Bildung von Ätherschwefelsäure, noch eine Glykokollverbindung konnte im Harn nachgewiesen werden.

Von eingenommener p-Oxyphenylelessigsäure $\text{OH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CH}_2\text{COOH}$ fand Schotten im Selbstversuch 78,66% unverändert im Harn von weniger als 24 Stunden wieder. Es hatte weder eine partielle Oxydation noch eine Paarung stattgefunden. Auch E. und H. Salkowski konstatierten beim Hunde im wesentlichen unveränderte Ausscheidung, nur einmal fanden sie Oxyphenacetursäure im Harn, also Paarung mit Glykokoll.

p-Oxyphenylpropionsäure $\text{OH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$ wurde in einem Selbstversuche Schottens nach Einnahme von 10 g nur zu 13,7% unverändert, 13,2% unter gleichzeitiger Paarung mit Glykokoll als p-Oxybenzoesäure ausgeschieden. Wägbare Mengen von Phenol waren ebensowenig, wie nach Einnahme von Oxyphenylelessigsäure gebildet worden. Versuche an Hunden und Kaninchen, die E. und H. Salkowski anstellten, ergaben ebenfalls eine Oxydation zu p-Oxybenzoesäure, die aber nicht als Glykokollverbindung, sondern wahrscheinlich, wie aus der Vermehrung der Ätherschwefelsäuren hervorgeht, an Schwefelsäure gebunden im Harn vorhanden war, denn der Harn war frei von Phenolen.

Nencki und Giacosa haben die Ausscheidung der Phenolglykolsäure $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{O}\cdot\text{CH}_2\text{COOH}$ beim Menschen untersucht. Sie wird in nahezu theoretischer Menge und unverändert ausgeschieden. Auch die isomere Mandelsäure (Phenylglykolsäure) $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$, von der Schultzen und Graebe angegeben hatten, dass sie als Hippursäure den Organismus verliesse, wird nach Schotten (526) und Knoop zum grösseren Teile unverändert ausgeschieden. Die Phenyl- β -Milchsäure $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$ an einen Hund verfüttert, liefert geringe Mengen Hippursäure, während die Phenyl- α -Milchsäure $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{COOH}$ bis auf einen kleinen Rest, der unverändert ausgeschieden wird, zu verschwinden scheint (Knoop).

Das Lakton der Phenyl- γ -Oxybuttersäure $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2$ wird vom

$$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{CO} \\ | \quad | \\ \text{O} \text{-----} \text{O} \end{array}$$

Hunde in beträchtlicher Menge unverändert ausgeschieden. Der Laktonring unterliegt sonach keiner Sprengung, wofür weiter unten noch ein Beispiel angeführt werden wird. Knoop hat ferner das Verhalten einiger Ketonsäuren untersucht. Während die Benzoylessigsäure $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ ausschliesslich als Hippursäure im Harn erscheint, wird die entsprechende α -Ketonverbindung, die Phenyl- α -Ketopropionsäure $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH}$ genau wie die α -Oxy- und α -Aminosäure beim Hunde anscheinend ganz zerstört. Dagegen erschien nach Einfuhr von Benzoylpropionsäure (Phenyl- γ -Ketobuttersäure) $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ auffallenderweise Phenacetursäure im Harn. Es findet also eine Reduktion der CO-Gruppe zu CH_2 statt.

Die beiden isomeren Oxynaphtoesäuren $\text{OH} \cdot \text{C}_{10}\text{H}_7 \cdot \text{COOH}$ werden nach Ellenberger und V. Hofmeister bei Tieren unverändert im Harn gefunden. Ob auch eine Paarung mit Schwefel- oder Glykuronsäure stattfindet, ist anscheinend nicht untersucht worden.

12. Säuren mit 4 Atomen Sauerstoff.

Zunächst mögen die Dioxybenzoesäuren besprochen werden. Die Ausscheidungsverhältnisse der Protokatechusäure $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2\text{COOH}$ ($\text{COOH}:\text{OH}:\text{OH} = 1:3:4$) sind von Baumann und Herter, später von Preusse untersucht worden. Ein Teil findet sich unverändert, ein anderer Teil als Ätherschwefelsäure im Harn, während ein dritter Anteil vermutlich unter dem Einfluss der Darmfäulnis eine Spaltung in Kohlensäure und Brenzkatechin erleidet, das wiederum als Ätherschwefelsäure ausgeschieden wird. Die Vanillinsäure $\text{OHC}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)\text{COOH}$ ($\text{COOH}:\text{OCH}_3:\text{OH} = 1:3:4$) und die Isovanillinsäure ($\text{COOH}:\text{OH}:\text{OCH}_3 = 1:3:4$) verhalten sich gleich und werden zum kleineren Teile als solche, zum grösseren als Ätherschwefelsäure eliminiert (Preusse [448a], Marfori). Die Dimethylätherprotokatechusäure oder Veratrumsäure $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2\text{COOH}$ fand Marfori unverändert im Harn eines Hundes wieder. Eine Paarung mit Glykokoll hatte nicht stattgefunden. Die Methylenätherprotokatechusäure oder Piperonylsäure $\text{C}_6\text{H}_3(\text{O}_2\text{CH}_2)\text{COOH}$ wird dagegen beim Menschen nach Heffter teilweise mit Glykokoll gepaart als Piperonylursäure, teilweise auch unverändert ausgeschieden.

Ganz ungepaart passiert die von Bialobrzski und Nencki hergestellte Acetsalizylsäure $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})(\text{COCH}_3)\text{CO}_2\text{H}$ ($\text{COOH}:\text{OH}:\text{COCH}_3 = 1:2:5$) den Organismus des Kaninchens.

Die Gentisinsäure $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2\text{COOH}$ ($\text{COOH}:\text{OH}:\text{OH} = 1:2:5$) verhält sich der isomeren Protokatechusäure sehr ähnlich, da sie sich teils als solche, teils als Ätherschwefelsäure im Harn findet. Diese letztere enthält

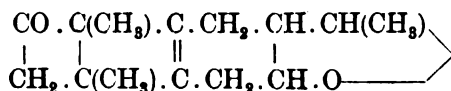
nur an dem 5-Hydroxyl Schwefelsäure gebunden, da der Harn mit Eisenchlorid violette Färbung, analog der Salizylsäure gibt. Ferner enthält der Gentisinsäureharn Hydrochinonätherschwefelsäure und zwar nicht bloss nach Fütterung, sondern auch nach subkutaner Injektion der Säure oder ihres Äthylesters (Likhatscheff). Die Homogentisinsäure $C_6H_3(OH)_2CH_2COOH$ ($CH_2COOH:OH:OH = 1:2:5$) scheint nach den Beobachtungen Embdens beim Menschen und Hunde teilweise zerstört zu werden. Der Rest wird unverändert eliminiert. Von 5,65 g subkutan beigebrachter Säure schied der Hund in 24 Stunden 1,82 g aus (durch Titration mit ammoniakalischer Silberlösung bestimmt). In den Darm des Hundes eingeführte Säure wird dagegen grösstenteils in Toluhydrochinon $CH_3 \cdot C_6H_3(OH)_2$ umgewandelt, das als Ätherschwefelsäure im Urin erscheint. Dieser ist schwarzbraun gefärbt.

Eine von Nencki und Boutmy untersuchte Säure, o-Oxykarbanilkarbonsäure $(COOH)C_6H_3 \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{smallmatrix} O$, bei der die Stellung des Karboxyls nicht bekannt

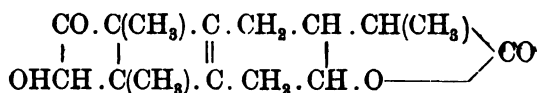
ist, passiert, soweit sie resorbiert wird, unverändert den Organismus. Irgendwelche Umwandlungsprodukte wurden nicht gefunden.

Für die Phtalsäure $C_6H_4(COOH)_2$ hat Juvalta angegeben, dass nur ein kleiner Anteil unverändert in den Harn überginge, weil die Hauptmenge im Organismus zerstört würde. Gegen diese auf zwei Versuche mit mangelhafter Methodik gestützte Behauptung hatte schon Ug. Mosso Bedenken erhoben. Ganz kürzlich ist nun von Pflibram am Kaninchen gezeigt worden, dass von 0,1 subkutan injizierter Phtalsäure die ganze Menge, von 2,15 intravenös beigebrachter Säure 1,75 g im 24stündigen Harn ausgeschieden wurden. Nach Einfuhr von Phtalimid $C_6H_4(CO)_2NH$, das Hunden als Na-Verbindung gegeben wurde, sah Köhne keine Vermehrung der Ätherschwefelsäuren. Der Harn enthielt eine geringe Menge Phtalsäure.

Dem Santonin $C_{15}H_{18}O_8$ (Anhydrid der Santoninsäure $C_{15}H_{20}O_9$) wird nach den neuesten Untersuchungen folgende Konstitution zugeschrieben



Hunde, die damit gefüttert werden, scheiden neben unverändertem Santonin ein Oxydationsprodukt α -Oxysantonin $C_{15}H_{18}O_4$ aus (Jaffé). Es lässt sich in einer Menge von 5–6% des verfütterten Santonins aus dem Harn gewinnen. Durch Erhitzen mit verdünnten Alkalien entstehen die Salze der α -Oxysantoninsäure, die zum α -Oxysantonin in ähnlichem Verhältnis steht wie die Santoninsäure zum Santonin. Nach Lo Monaco steht das neu eintretende Sauerstoffatom in Orthostellung zu dem in einer Ketongruppe gebundenen anderen O-Atom, so dass also unter Zugrundelegung der obigen Francesconischen Formel dem Oxysantonin folgende Konstitution zukäme:



Bei Kaninchen fand Jaffé nur wenig von diesem Körper im Harn, ausserdem viel unverändertes Santonin und geringe Mengen eines zweiten Oxydationsproduktes. Dasselbe stellt wahrscheinlich ein isomeres Oxysantonin (β -Oxysantonin) dar, das sich durch seinen Schmelzpunkt, seine grössere Löslichkeit, sein Verhalten gegen alkoholische Kalilauge (Orangefärbung) vom α -Oxysantonin deutlich unterscheidet.

Der nach Santoninzufuhr von Menschen und Tieren entleerte Harn enthält einen Farbstoff, der ihm eine zitronen- bis orangegelbe Farbe verleiht. Alle Versuche, diese Substanz zu isolieren, sind bisher vergeblich gewesen. Auf Zusatz von Alkali, Kalk- oder Barytwasser färbt der Harn sich rot, sehr langsam auf Zusatz von Karbonaten. Durch Barytwasser oder Kalkmilch im Überschuss wird der Farbstoff nicht gefällt (Unterschied gegen die Umwandlungsprodukte der Anthrachinonderivate [Munck]). Ferner geht der Farbstoff aus dem angesäuerten Harn nicht in Äther oder Benzol über. Eine Substanz von ähnlichen Eigenschaften wird erhalten, wenn man Santonin (Lewin) oder β -Oxysantonin (Jaffé) bis zum Schmelzen erhitzt. Auf Zusatz von Natronlauge tritt dann kirschrote Färbung ein.

Der leicht auszuführende Nachweis des Farbstoffes ist von verschiedenen Untersuchern benutzt worden, um Beginn und Dauer der Santoninausscheidung festzustellen. Sie beginnt 5–20 Minuten nach Einnahme von 0,125–0,2 Santonin (Eckmann), $\frac{1}{2}$ –1 Stunde nach 0,025–0,05 g (Griebel). Bei diesen kleinen Dosen gelang es, den Nachweis bis zur 24.–32. Stunde, in den Versuchen Eckmanns noch am 3. Tage zu führen.

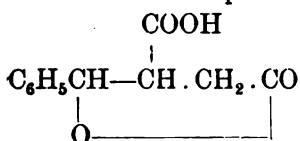
13. Säuren mit 5 und mehr Sauerstoffatomen.

Den Übergang von Gallussäure $\text{C}_6\text{H}_2(\text{OH})_3\text{COOH}$ ($\text{COOH}:\text{OH}:\text{OH}:\text{OH} = 1:3:4:5$) in den Harn hat zuerst Stehberger an einem mit Inversio-vesicae behafteten Knaben beobachtet; nachdem 0,9 g per os eingeführt waren, gelang der Nachweis im Harn 20 Minuten später. Nach 11 Stunden war die Ausscheidung beendet. Der hier nur durch die Eisenreaktion erbrachte Nachweis ist später von Jüdel und von Stockman (560) durch die Isolierung der kristallinischen Substanz aus dem Harn bestätigt worden. Das von Jüdel beobachtete, von Stockman bestrittene Auftreten von Pyrogallol im Harn wird von Harnack, wie bei Besprechung der Gerbstoffe zu erwähnen sein wird, als sekundäre Bildung angesehen. Die quantitativen Verhältnisse der Ausscheidung sind von Mörner untersucht worden. Die dabei benutzte Methode basiert auf der reduzierenden Wirkung der Gallussäure gegenüber ammoniakalischer Silberlösung. Mit diesem Reagens kann noch 0,001 % im Harn nachgewiesen werden. Indem eine Anzahl Harnproben mit steigenden

Mengen $\frac{n}{10}$ -Silbernitrat und Ammoniak versetzt wurden, wurde diejenige Menge festgestellt, bei der sich das Filtrat mit Salzsäure gerade zu trüben begann. 30 ccm $\frac{n}{10}$ -Silberlösung entsprechen 0,1 Gallussäure. Wegen der Gegenwart von Harnsäure ist eine Korrektur notwendig: für je 10 ccm Harn sind 0,3 ccm Silberlösung abzuziehen. Nach Einnahme von 0,25 fand Möchner nichts, nach 0,5—1 g Spuren. Von 1,5 g wurden 5%, aber von 2 g 20 und von 4—6 g etwa 30% eliminiert. Die Ausscheidung war in 20—28 Stunden beendet.

Eine Paarung mit Schwefelsäure will Möchner nicht gefunden haben, doch zeigt ein Versuch Rosts (484) am Hunde, dass eine geringe Vermehrung der Ätherschwefelsäuren unter Umständen vorhanden sein kann.

α -Oxyuvitinsäure $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)(\text{COOH})_2$ ($\text{COOH}:\text{COOH}:\text{OH}:\text{CH}_3 = 1:3:4:5$) wird nach Suck von Hunden unverändert ausgeschieden, ebenso eine von Knoop untersuchte Laktonsäure, die Phenylparakonsäure



Mekonsäure (Oxypyridonkarbonsäure) $\text{OH} \cdot \text{C}_5\text{HO}_2(\text{COOH})_2$ tritt nur spurensweise im Harn von Menschen und Tieren auf. Die Hauptmenge wird verbrannt. Das gleiche Schicksal haben die Komonsäure (Oxypyronmonokarbonsäure) $\text{OH} \cdot \text{C}_5\text{H}_2\text{O}_2(\text{COOH})$ und die Bromkomonsäure (Tuschnow, Philippoff).

Hinsichtlich der Filixsäure $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_6$ hatte Walko angegeben, dass sie sowohl beim Menschen wie beim Tiere zum Teil unverändert die Nieren passieren. Straub hat dann gezeigt, dass das nicht zutreffend ist. Die Filixsäure tritt nicht in den Harn über, sondern es erscheinen nur Abbauprodukte (Trimethylphloroglucin) in Spuren. Die Spaltung erfolgt aller Wahrscheinlichkeit nach schon im Darm, wofür die von Bocchi beobachtete leichte Zersetzlichkeit der Filixsäure bei der Fäulnis spricht.

Nosophen, Tetrajodphenolphthalein $(\text{C}_6\text{H}_2\text{J}_4\text{OH})_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}$ wird

im Organismus nicht verändert. Bei subkutaner oder intravenöser Einführung geht es nur dann in den Harn über, wenn er alkalisch reagiert. Andernfalls findet die Ausscheidung in den Dickdarm statt (Binz und Zuntz).

Fluoreszein $\text{O}:(\text{C}_6\text{H}_3\text{OH})_2:\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4$ ist bei intravenöser Injektion von



Wessely im Harn nachgewiesen worden.

Hydrastin wird bei den Alkaloiden behandelt.

14. Aldehyde.

Wöhler und Frerichs, die Benzaldehyd C_6H_5COH zuerst an Tiere verfütterten, stellten die Oxydation zu Benzoesäure und Ausscheidung als Hippursäure fest. Indessen bemerkte v. Mering (376) schon 1882, dass der Hundeharn nach grösseren Gaben von Bittermandelöl eine Linksdrehung zeige und alkalische Kupferlösung reduziere. Die Vermutung, dass eine gepaarte Glykuronsäure im Harn auftritt, ist durch die Untersuchungen von Siebert bestätigt worden. Als Paarling dieser Glykuronsäure wurde Benzylalkohol $C_6H_5CH_2OH$ ermittelt, der aus dem Aldehyd offenbar durch Reduktion entstanden war. Ferner hat R. Cohn gefunden, dass nach Benzaldehydfütterung bei Hunden, nicht bei Kaninchen, Benzamid $C_6H_5CONH_2$ wenn auch nur in sehr geringer Menge auftritt. Nach Verabreichung von 10 g wurden aus dem 24stündigen Harn 0,03 g Benzamid erhalten.

Auch Benzaldoxim C_6H_5CHNOH erscheint nach Scheidemann wenigstens bei Kaninchen zum Teil als Hippursäure im Harn. Wurde dieser mit Salzsäure gekocht, so trat ein starker Geruch nach Bittermandelöl auf, das möglicherweise als Benzaldoximglykuronsäure (der Harn drehte links) vorhanden war. Bei Hunden trat nach Benzaldoximfütterung eine erhebliche Vermehrung der Ätherschwefelsäuren auf. Durch Destillation des Harns, in dem unverändertes Oxim nicht nachweisbar war, konnte mit Salzsäure Benzaldehyd erhalten werden.

Benzylidenbiuret $C_6H_5CH:(NHCO)_2:NH$ wird vom Hunde zersetzt und als Hippursäure ausgeschieden (Köhne). Eine weitere Reihe von Benzaldehydderivaten hat Bülow untersucht. Benzylidendiureid $C_6H_5CH:(NHCONH_2)_2$ erscheint als Hippursäure, ebenso auch Hydrobenzamid $(C_6H_5CH)_2N_2$. Modica will daneben auch p-Oxybenzoesäure gefunden haben, indessen gründet sich diese Angabe nur auf einige Reaktionen, nicht auf Isolierung der Säure. Zum Teil unzersetzt werden ausgeschieden Benzylidendiacetamid $C_6H_5CH(NHCOCH_3)_2$ und Benzylidendiformamid $C_6H_5CH(NHCHO)_2$.

Nitrobenzaldehyde $C_6H_4(NO_2)COH$. Sieber und Smirnow zeigten, dass alle drei Isomeren, an Hunde verfüttert, zu den entsprechenden Nitrobenzoesäuren oxydiert werden. Sie fanden die Art der Ausscheidung je nach der Stellung der Seitenketten verschieden, indem die p-Nitrobenzoesäure als p-nitrohippursaurer Harnstoff, die m-Säure als m-Nitrohippursäure und die o-Säure ohne Paarung den Körper verlassen. Indessen scheint dieser Unterschied doch nicht allgemein Geltung zu haben, denn R. Cohn (89) fand, als er m-Nitrobenzaldehyd einem Hunde eingab, als Hauptausscheidungsprodukt m-nitrohippursaurer Harnstoff und nur wenig freie m-Nitrohippursäure. Zu einem wesentlich anderen Ergebnis führten Fütterungsversuche bei Kaninchen. Nach Verfütterung von 20 g m-Nitrobenzaldehyd wurden ausgeschieden

5,2 g m-Nitrobenzoesäure, 1 g m-Nitrohippursäure und 2 g einer Substanz, sich bei näherer Untersuchung als m-Acetylaminobenzoesäure $C_6H_4(NHCOOCOOH)$ erwies. Der Reduktionsprozess, der die Umwandlung der Nitrogruppe in die Aminogruppe bewirkt, spielt sich wie Cohn (91a) später zeigte, nicht im Darm, sondern in den Geweben ab, denn auch bei subkutaner Injektion des Aldehyds wird Acetylaminobenzoesäure ausgeschieden. Das Zustandekommen der Reduktion sowohl wie der Paarung mit Essigsäure ist an das Vorhandensein der Aldehydgruppe geknüpft, denn weder wird m-Nitrobenzoesäure als Aminobenzoesäure, noch m-Aminobenzoesäure als Acetylverbindung ausgeschieden.

Der o-Nitrobenzaldehyd wird vom Kaninchen wie vom Hunde als o-Nitrobenzoesäure ausgeschieden. Während aber Sieber und Smirnow 80% der theoretischen Menge aus dem Hundeharn isolieren konnten, fand Cohn, dass vom Kaninchen nur 10% ausgeschieden wurden. Es ist vorläufig dunkel, was aus der Hauptmenge des Aldehyds wird. Die p-Verbindung erscheint im Kaninchenharn zum grössten Teil in Form einer chemischen Verbindung von 1 Mol. p-Nitrobenzoesäure und 1 Mol. p-Acetylaminobenzoesäure. Es unterliegt also ein Teil des Aldehyds der gleichen Umwandlung, wie sie oben für die m-Verbindung geschildert worden ist.

Die Ausscheidungsverhältnisse des p-Dimethylaminobenzaldehyds $C_6H_4N(CH_3)_2COH$ bei Kaninchen hat Jaffé jüngst untersucht. Als Hauptprodukt wurde aus dem Harn der Versuchstiere eine gepaarte Glykuronsäure erhalten, die sich in ihrer Zusammensetzung und ihrem sonstigen Verhalten wesentlich von den bisher bekannten derartigen Säuren unterscheidet. Die p-Dimethylaminobenzoeglykuronsäure $C_{15}H_{19}NO_8$ ist ebenso wie ihre Salze optisch inaktiv oder besitzt nur ein sehr geringes Drehungsvermögen. Lösung in Mineralsäuren dreht links. Sie ist sehr schwer löslich und wird durch Alkalien auch in der Kälte leicht gespalten. Als Spaltungsprodukt wurde neben der Glykuronsäure p-Dimethylaminobenzoesäure erhalten. Die Säure findet sich auch ungepaart im Harn. Ferner konnte Jaffé noch m-Monomethylaminobenzoesäure isolieren, die zum Teil wahrscheinlich ebenfalls mit Glykuronsäure gepaart ausgeschieden wird. Sie ist identisch mit der durch Methylierung der p-Aminobenzoesäure erhältlichen Verbindung. In diesen drei Verbindungen sind die Stoffwechselprodukte dieses Aldehyds nicht erschöpft. Die Anwesenheit einer linksdrehenden Glykuronsäure eines Körpers, der sich mit Silbernitrat blau färbt, ist bereits im Harn nachgewiesen.

Salizylaldehyd $C_6H_4(OH)COH$ soll nach Wöhler und Frerking beim Hunde unverändert in den Harn übergehen. Salizylsäure wurde ebenfalls gesucht. Marmé hat diesen Versuch nicht nur an Hunden, sondern auch an Kaninchen und Ziegen wiederholt, indem er die Natriumverbindung des Salizylaldehyds verfütterte. Der grösste Teil derselben wird unverändert

im Harn ausgeschieden und kristallisierte aus dem alkoholischen Harnextrakt aus. Daneben konnten „grössere Mengen von Salizylsäure nicht mit Sicherheit“ isoliert werden, „obwohl in der wässrigen Lösung des Ätherrückstandes Brom einen kristallinen Niederschlag hervorrief, der neben den charakteristischen sehr langen Nadeln der bibromsalizyigen Säure (Dibromsalizylaldehyd) auch kleine farblose Prismen aufwies, die für eine Bromverbindung der Salizylsäure angesehen werden konnten.“ Wenn nun auch die Methodik der Harnuntersuchung als unvollkommen zu bezeichnen und eine Wiederholung dieser Versuche sehr erwünscht ist, so ist doch vorläufig als Ergebnis der Arbeiten von Wöhler und Marmé anzusehen, dass jedenfalls der grösste Teil des Aldehyds unverändert eliminiert wird und eine Bildung von Salizylsäure, wenn überhaupt, dann nur in geringem Umfange stattfindet. Dieses Verhalten des Salizylaldehyds ist aus zwei Gründen als merkwürdig zu bezeichnen. Einmal, weil gerade für diesen Aldehyd nachgewiesen ist, dass er durch gewisse Bestandteile von Organen verhältnismässig leicht zu Salizylsäure oxydiert wird und ferner, weil alle anderen bisher untersuchten Aldehyde ganz oder zum allergrössten Teil zu Säuren oxydiert den Organismus verlassen. Ob für dieses abweichende Verhalten die o-Stellung der Hydroxylgruppe von Bedeutung ist, wäre zu untersuchen.

Die übrigen Aldehyde, deren Verhalten im Tierkörper untersucht worden ist, zeigen ein übereinstimmendes Verhalten, d. h. sie werden alle zu den entsprechenden Säuren oxydiert. Unverändert erscheinen nur grössere oder geringere Spuren im Harn. Über folgende Aldehyde liegen entsprechende Angaben vor:

Protokatechualdehyd $C_6H_3(OH)_2COH$ (COH:OH:OH = 1:3:4) (Marfori),
 Vanillin $C_6H_3(OCH_3)(OH)COH$ (COH:OCH₃:OH = 1:3:4) (Preusse, Marfori),
 Isovanillin $C_6H_3(OH)(OCH_3)COH$ (COH:OH:OCH₃ = 1:3:4) (Marfori),
 Methylvanillin $C_6H_3(OCH_3)_2COH$ (Marfori),
 Piperonal $C_6H_3(O_2CH_2)COH$ (Heffter),
 Gentisinaldehyd $C_6H_3(OH)_2COH$ (COH:OH:OH = 1:2:5) (Likhatscheff).

Über die Formen, in denen die entstandenen Säuren im Harn auftreten, ist schon oben berichtet worden.

Der p-Thymotinaldehyd $OH.C_6H_2(CH_3)(C_3H_7)COH$ verhält sich ganz analog dem p-Thymolalkohol, d. h. geht in Thymotinglykuronsäureanhydrid über (Hildebrandt [195]).

Hydrastinin siehe unter Alkaloide.

15. Ketone.

Acetophenon $C_6H_5.CO.CH_3$ wird beim Hunde nach den Versuchen von Nencki zu Benzoesäure oxydiert und als Hippursäure ausgeschieden.

Nach Sundvik findet sich daneben auch eine geringe Menge gepaarter Glykuronsäure. Über ihre Bildung haben Versuche Neubauers am Kaninchen, bei denen die Ausscheidung etwas stärker ist, einigen Aufschluss gegeben und es sehr wahrscheinlich gemacht, dass es sich um eine Methylphenylkarbinol-Glykuronsäure handelt, deren Paarling $C_6H_5(CH_3)CHOH$ durch Reduktion aus dem Keton entstanden ist.

Die Oxyketone werden nicht zu den entsprechenden Karbonsäuren oxidiert, sondern verhalten sich ähnlich wie die Phenole. Resacetophenon $C_6H_5(OH)_2COCH_3$ ($COCH_3:OH:OH = 1:4:6$) wird von Kaninchen und Hunden als gepaarte Schwefelsäure und Glykuronsäure ausgeschieden, die beide bei der Spaltung unverändertes Resacetophenon liefern. Ganz analog verhielt sich das p-Oxypropiofenon $C_6H_4(OH)CO.CH_2.CH_3$ ($COC_2H_5:OH = 1:4$) (Nencki) und das Gallacetophenon $C_6H_5(OH)_3COCH_3$ ($COCH_3:OH:OH:OH = 1:4:5:6$), das von Rekowski untersucht wurde.

Ein sehr auffallendes Verhalten zeigt das von Tappeiner untersuchte Chloralacetophenon $CCl_3.CHOH.CH_2.CO.C_6H_5$, das bei Kaninchen als eine ungesättigte Verbindung $CCl_3.CH:CH.COC_6H_5$ ausgeschieden wird.

Das p-Oxyphenon $C_6H_5.CO.C_6H_4.OH$ wird nach Schubenko unverändert eliminiert, während das Dioxybenzophenon (Salizylphenol) $[C_6H_4(OH)]_2CO$ als Ätherschwefelsäure ausgeschieden wird (Repond). Trioxybenzophenon (Salizylresorzin) $OH.C_6H_4.CO.C_6H_3(OH)_2$ wird dagegen im Organismus teilweise zerlegt. Im Harn erscheint Salizylursäure und die gepaarten Schwefelsäuren sind vermehrt (Repond).

Euxanthon $O(C_6H_5OH)_2CO$ wird nach Versuchen am Kaninchen (v. Kostanecki) und Hunden (Külz) als Euxanthinsäure (Euxanthonglykuronsäure) $C_{19}H_{18}O_{11}$ ausgeschieden. Nach Külz dauert die Ausscheidung mehrere Tage, was offenbar mit der langsamen Resorption des Euxanthons zusammen hängt. Der Harn ist von intensiv gelber Farbe, linksdrehend, und reduziert erst nach dem Kochen mit Säuren.

16. Chinone.

Vom Chinon $C_6H_4O_2$ berichten Wöhler und Frerichs, dass es in Dosen von 0,5—1,0 g bei Hunden im Harn nicht zu finden gewesen sei. „Es war nicht auszumitteln, was aus ihm geworden war“. O. Schulz (535), der die toxischen Wirkungen zuerst beschrieben hat, gibt an, dass der nach Verfütterung von Chinon gelassene Harn dunkelbraungrün gefärbt war und dass nach dem Kochen mit Salzsäure sich daraus mit Äther eine Substanz gewinnen liess, die Silberlösung reduzierte und die für Hydrochinon gehalten wurde. S. Cohn (91b) konnte in der Tat Hydrochinon, das als Hydrochinon-schwefelsäure im Harn der Chinontiere vorhanden war, kristallinisch darstellen und somit nachweisen, dass das Chinon eine Reduktion im Organismus erfährt.

Anthrachinonderivate. Der Übergang des Krappfarbstoffes (Alizarin $C_6H_4(CO)_2 \cdot C_6H_2(OH)_2$) in den Harn ist schon lange bekannt (Literatur bei Wöhler). Durch Zusatz von Alkali wird der Harn rot gefärbt. Indessen ist vorläufig noch ganz unbekannt, ob das Alizarin als solches oder umgewandelt, frei oder gepaart im Harn auftritt. Nur über die Zeit der Ausscheidung sind wir etwas unterrichtet. Nach Genuss von 2 Unzen eines Dekoktes von 2 Drachmen Rad. Rub. tinct. zeigte sich die Rotfärbung im Harn nach Kalizusatz nach 10 Minuten und verschwand nach 9 Stunden (Stehberger).

Das durch Reduktion von Alizarin erhaltene Anthrarobin

$C_6H_4 \begin{matrix} \swarrow COH \\ \searrow CH \end{matrix} C_6H_2(OH)_2$ (Desoxyalizarin) wird unverändert ausgeschieden. In Harn, der längere Zeit, besonders bei alkalischer Reaktion, mit Luft in Berührung war, findet sich auch Alizarin (Weyl).

Chrysophansäure (Dioxymethylanthrachinon) $CH_3 \cdot C_6H_3 : (CO)_2 : C_6H_2(OH)_2$ erteilt dem Harn ebenfalls die Eigenschaft, beim Zusatz von Ammoniak oder fixem Alkali eine rote Färbung anzunehmen. Das ist, wenn wir von den älteren Versuchen von Schroff und Buchheim (zit. bei Husemann und Hilger) absehen, mit ganz reinem Material neuerdings von Marfori gezeigt worden. Dem nach innerlicher Zufuhr von Chrysophansäure entleertem Harn entzieht Äther oder Benzol nach Säurezusatz eine gelbgefärbte Substanz, die beim Schütteln mit wässrigem Ammoniak in dieses mit kirschroter Farbe übergeht, sich also ganz wie Chrysophansäure verhält. Der strikte, durch die Analyse zu liefernde Beweis, dass wirklich die unveränderte Säure im Harn ausgeschieden wird, steht aber noch aus.

Nach Eingabe und äusserlicher Applikation von Chrysarobin $C_{20}H_{24}O_6$ wollen Lewin und Rosenthal bei Kaninchen Chrysophansäure im Harn nachgewiesen haben. Da die beiden Autoren zum Nachweis im Benzolextrakt des Harnes sich der Natronlauge bedient haben und Chrysarobin bei Anwesenheit von Natronlauge und Luft ziemlich rasch sich zu Chrysophansäure oxydiert, so wendet Weyl mit Recht gegen diese Versuche ein, dass der Beweis der Anwesenheit von Chrysophansäure im Harn nicht erbracht worden sei. Weyl hat zur Unterscheidung Ammoniak benutzt, in dem Chrysophansäure reichlich mit roter Farbe, Chrysarobin fast gar nicht löslich ist und beobachtete, dass das Äther- oder Benzolextrakt frischer Chrysarobinharn niemals momentan rot gefärbt wurde, dass dagegen beim Zusatz von Natronlauge diese sich anfänglich gelb, später rot färbte. Hatten die Harnen bereits einige Stunden gestanden, war also Gelegenheit zur Autoxydation des Chrysarobins gegeben, so trat auf Zusatz von Ammoniak oder Natronlauge sofort Rotfärbung ein. Aus den Beobachtungen Weyls geht hervor, dass der Hund nach epidermaler oder interner Zufuhr von reinem Chrysarobin meist

unverändertes Chrysarobin und nur sehr wenig Chrysophansäure ausscheidet. Auch bei einem Kaninchen, das per os Chrysarobin erhalten hatte, fand sich dieses neben Chrysophansäure im Harn.

Der nach Gebrauch von Rhabarber, Fol. Sennae, Cort. Frangulae im Harn auftretende gelbe Farbstoff, der ebenfalls die Eigenschaft besitzt, mit Alkalien rot zu färben oder dem von Natur alkalisch reagierenden Harn eine rote Farbe zu verleihen, ist schon sehr lange bekannt. Mit alkalischen Erden bildet er schwerlösliche, rotgefärbte Verbindungen (Munck) und wird dem angesäuerten Harn durch Äther, Benzol und Xylol entzogen. Aus diesen Lösungen geht der Körper beim Schütteln mit Ammoniak in letzterer mit roter Farbe über. Da er somit ein der Chrysophansäure gleiches Verhalten zeigt, so wird in der Regel angenommen, dass es sich hierbei um Chrysophansäure handelt. Da indessen alle die erwähnten Drogen Emodin (Trioxymethylanthrachinon $C_{15}H_{10}O_5$) enthalten, nach dessen Eingabe der Harn ebenfalls das gleiche Verhalten zeigt¹⁾, ist es falsch, die Reaktion ohne weiteres der Chrysophansäure zu beziehen. Auch ein synthetisch hergestelltes Anthrachinonderivat, das Purgatin (Diacetat des Purpurins $C_6H_4:(CO)_2:C_6H(O)_2$), verursacht Rotfärbung (Bendix) des Harns bei Zusatz von Alkali. Obwohl in den Drogen enthaltenen Anthrachinonderivate als solche in den Harn übergehen, ist nicht bekannt. Einiges spricht dafür, dass sie wenigstens teilweise als Glykuronsäuren ausgeschieden werden. Z. B. dreht der nach Rhabarbergenuss entleerte Urin häufig links und reduziert Fehlingsche und Nylandersche Lösung.

Den Verlauf der Ausscheidung des Farbstoffes hat Stehberger untersucht. Die Rotfärbung auf Alkalizusatz begann 20 Minuten nach Einnahme von 1 Drachme Tinct. Rhei aquosa und verschwand nach 5 Std. 20 Minuten.

17. Kampferarten.

Bei den in diesen und dem folgenden Abschnitte in Betracht kommenden Substanzen spielt die Paarung mit Glykuronsäure eine wesentliche Rolle. Da den dabei abgeleiteten allgemeinen Erfahrungen kürzlich durch Neuberg im 3. Jahrgang 1. Abteilung dieser Ergebnisse eine allseitige Besprechung zuteil geworden ist, so kann ich mich auf die Erwähnung des Tatsächlichen beschränken.

Menthol $C_{10}H_{20}O$. Nachdem zuerst Pellacani im Harn mit Menthol gefütterter Tiere eine gepaarte Glykuronsäure nachgewiesen hatte, ist die Mentholglykuronsäure von Bonanni und besonders von Fromm und Cramers (139) genauer untersucht worden. Letztere erhielten die Säure aus dem mit Bleiessig im Harn erzeugten Niederschlage und Zerlegung derselben mit 10%iger Schwefelsäure. Das Filtrat wurde entweder ausgeäthert oder

¹⁾ Mündliche Mitteilung des Herrn Geh. Rat R. Boehm.

Baryumkarbonat neutralisiert, die Lösung im Vakuum eingengt und aus der alkoholischen Lösung mit Äther das mentholglykuronsaure Baryum gefällt. Dieses wurde in das in Nadeln kristallisierende Kadmiumsalz $C_{32}H_{54}O_{14}Cd + H_2O$ verwandelt. Beim Destillieren des wasserfreien Kadmiumsalzes mit Schwefelsäure geht Menthol in das Destillat über. Die aus dem Salz erhaltene, in Äther leicht lösliche Mentholglykuronsäure hat die Zusammensetzung $C_{16}H_{28}O_7 + 1\frac{1}{2}H_2O$.

Kampfer $C_{10}H_{18}O$.

Auch die nach Verfütterung von Borneol im Harn auftretende Glykuronsäure wurde zuerst von Pellacani beobachtet. Bonanni erhielt sie kristallinisch. Fromm und Clemens erhielten die Säure rein mit Hilfe des kristallinen Zinksalzes $C_{32}H_{50}O_{14}Zn + 2H_2O$ in bei $174-175^\circ$ schmelzenden Kristallen. Beim Kochen mit verdünnter Säure wird Borneol abgespalten. Eine zweite Glykuronsäure, die Pellacani beobachtet haben wollte, konnte nicht nachgewiesen werden. Nach Verfütterung von Linalool an Kaninchen hat Hildebrandt (188) im Harn Glykuronsäure, dagegen nach Einverleibung von Geraniol eine zweibasische Säure $C_{10}H_{14}O_4$ nachgewiesen. Es ist eine Dikarbonsäure, die Hildebrandt (194), da sie 4 At. Brom addiert, gegen naszierenden Wasserstoff beständig ist, kein Anhydrid bildet, für 7-Methyl

oktadien - (3,6) - disäure - (1,3),

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \left. \vphantom{\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}} \right\} \text{C} : \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} : \underset{\text{COOH}}{\text{C}} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \text{ hält.}$$

l-Menthon, sowie der ungesättigte Kohlenwasserstoff Menthen $C_{10}H_{18}$ geben nach Neubauer beim Kaninchen zur Ausscheidung gepaarter Glykuronsäuren Veranlassung. Bemerkenswert ist das Auftreten einer intensiv himbeerroten Färbung des Harns nach Menthoneinfuhr, die beim Stehen an der Luft noch intensiver wurde. Die spektroskopische Untersuchung zeigte einen Streifen im Gelbgrün und Grün.

Kampfer $C_{10}H_{16}O$.

Die nach Fütterung mit Laurineenkampfer auftretenden Glykuronsäuren, die zuerst Wiedemann beobachtete und Schmiedeberg und Meyer näher untersuchten, werden ebenfalls durch Zersetzen des mit Bleiessig und Ammoniak im Harn erzeugten Niederschlags erhalten. Durch Darstellung des Silbersalzes konnte das schwerer lösliche Silbersalz der α -Kampfglykuronsäure von dem der β -Säure abgetrennt werden. Letztere war nicht kristallinisch zu erhalten, während die α -Kampfglykuronsäure $C_{16}H_{24}O_8 + H_2O$ in bei $128-130^\circ$ schmelzenden Kristallen erhalten wurden. Neuberg und Weiss haben neuerdings durch Darstellung der Strychnin- und Cinchoninsalze gezeigt, dass beide Kampfglykuronsäuren identisch sind. Bei der Säurespaltung liefert die Säure Kampferol $C_{10}H_{16}O_2$. Ausser der genannten Säure soll der Kampferharn noch eine stickstoffhaltige Uramidokampfglykuronsäure enthalten, deren Reindarstellung Schmiedeberg und Meyer aber nicht gelang.

Rimini erhielt auf die gleiche Methode aus dem Harn von Hunden, die Fenchon bekommen hatten, das Baryumsalz einer gepaarten Glykuronsäure, die bei der Säure-Spaltung Oxyfenchon $C_{10}H_{16}O_2$ lieferte. Karvoharn enthält ebenfalls Glykuronsäure (Hildebrandt [191]). Die nach Fütterung mit Thujon ausgeschiedene Glykuronsäure ist zuerst von Hildebrandt (188), dann von Fromm und Hildebrandt untersucht worden. Das Kaliumsalz $C_{16}H_{25}O_8K$ kristallisiert und ist rechtsdrehend. Bei der Spaltung entsteht nicht ein Thujonhydrat, sondern ein Kohlenwasserstoff $C_{10}H_{14}$. Auch das Sabinol liefert eine Glykuronsäure, die aber nicht kristallisiert (Hildebrandt [188, 192]). Bei der Spaltung liefert sie p-Cymol, bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat wahrscheinlich p-Oxyisopropylbenzoesäure (Fromm und Hildebrandt). Der Sabinoleessigester gibt nach Hildebrandt (188) die gleichen Ausscheidungsprodukte, wird also im Organismus verseift. Mit Citral gefütterte Kaninchen scheiden ausser gepaarter Glykuronsäure die gleiche kristallinische Säure $C_{20}H_{34}O_4$ aus, die nach Geraniol im Harn auftritt. (Hildebrandt [188, 189, 194]). Aus deren Mutterlauge wurde ein Öl erhalten, das beim Digerieren mit 65–70%iger Schwefelsäure in eine isomere zweibasische Säure übergeht, schneeweisse bei 96° schmelzende Kristalle. Diese Säure addiert aber nur 2 Atome Br. Da die einbasische Geraniumsäure dieselben Stoffwechselprodukte liefert, so ist anzunehmen, dass das Citral im Organismus zunächst in diese Säure und erst hierauf in die beiden isomeren zweibasischen Säuren übergeht.

18. Terpene.

Über die nach Einfuhr von Terpentinöl im Harn auftretenden Glykuronsäuren liegen Angaben von Schmiedeberg (519) und Külz (292) vor, die indessen die gepaarte Verbindung nicht isolieren konnten. Überhaupt scheinen die meisten der nach Fütterung mit Terpenen entstehenden Glykuronsäuren schwer oder gar nicht kristallisierende Körper zu sein. Fromm und Hildebrandt haben die nach Eingabe von Pinen, Phellandren und Sabinen im Harn auftretenden Glykuronsäuren untersucht und sie nicht kristallisiert erhalten können. Alle liefern bei der Säurespaltung Kohlenwasserstoffe $C_{10}H_{14}$. Fromm und Hildebrandt nehmen an, dass die Terpene als Hydroxylderivate (Terpenole) sich mit Glykuronsäure paaren, die aber so unbeständig sind, dass sie bei der Spaltung ein Molekül Wasser verlieren und in Cymole übergehen. Eine Ausnahme macht die nach Kampfenfütterung entstehende Glykuronsäure, deren Kaliumsalz $C_{16}H_{25}O_8K$ Fromm, Hildebrandt und Clemens kristallinisch erhielten. Bei der Säurespaltung liefert die Säure Kampfenilanaldehyd $C_{10}H_{16}O$. Die Entstehung dieses Körpers beruht aber wahrscheinlich ebenso auf einem sekundären Prozess, wie die Cymolbildung. Wahrscheinlich wird Kampfen zuerst im Tierkörper in Kampfenglykol verwandelt:



der an einer Hydroxylgruppe sich mit Glykuronsäure paart. Bei der Spaltung zerfällt er in Kampfenilanaldehyd und Wasser. Neben dem kristallinen Kaliumsalz, das nur in kleiner Menge erhalten wird, finden sich noch reichliche Mengen unbekannter gepaarter Glykuronsäuren, die ebenfalls Kampfenilanaldehyd liefern.

19. Ätherische Öle und Balsame.

Nach innerlichem Gebrauch von ätherischem Kopaivaöl färbt sich der Harn auf Salzsäurezusatz rosa und dann purpurrot. Der entstandene Farbstoff zeigt im Spektrum drei Absorptionsstreifen im Blau, Grün und Orange. Diese Reaktion tritt auch nach Einnehmen von Balsam. Copaivae, nicht aber von Kopaivaharz auf. Quincke, der diese Erscheinung zuerst beschrieben hat, bezieht sie auf eine Säure, die farblose Salze bildet, aber in freiem Zustande rot gefärbt ist. Le Nobel glaubt dagegen, dass die Reaktion auf ein im Balsam enthaltenes Terpen zu beziehen sei, das beim Behandeln mit Salzsäuregas ähnliche Farbenerscheinungen zeigt.

In der Tat haben im Berner Institut für medizinische Chemie und Pharmakologie ausgeführte Versuche¹⁾ gezeigt, dass nach Eingabe von Kopaivaölen oder -balsamen, die beim Behandeln mit Salzsäure in eisessigsaurer Lösung die Purpurfärbung gar nicht oder nur schwach zeigen, die Quinckesche Reaktion im Harn nicht auftritt. Sie ist demnach nicht für alle Kopaivaharne charakteristisch. Über die Substanz, die die Reaktion veranlasst, hat bisher nur soviel ermittelt werden können, dass sie ein in Wasser, Alkohol und Äther lösliches Öl ist, das die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts dreht. Sie kann dem Harn durch Äther entzogen werden und ist mit Wasserdämpfen kaum flüchtig. Durch diese letztere Eigenschaft, sowie durch ihre Löslichkeit in Wasser, unterscheidet sie sich von dem die gleiche Reaktion gebenden Bestandteil des Kopaivaöls, mit dem sie wohl nahe verwandt, aber nicht identisch ist. Die von Quincke beobachtete Linksdrehung des Kopaivaharns spricht dafür, dass ausserdem auch Glykuronsäuren ausgeschieden werden, ebenso die bisweilen vorhandene Reduktion alkalischer Kupfer- und Wismutlösungen. Wie Berthoud fand, ist die linksdrehende Substanz durch Bleiessig fällbar und gibt die Orcin- und Phloroglucinprobe.

Nach Einnahme von ätherischem Sandelholzöl zeigt der Harn ebenfalls Linksdrehung und positiven Ausfall der Wismutprobe. Die drehende Substanz ist durch Bleiessig fällbar, also wohl eine gepaarte Glykuronsäure. Karo, der diese Beobachtungen zuerst machte, vermutete, dass die Sesquiterpenalkohole des Öls den Paarling bildeten, was durch Hildebrandts (191) Versuche mit Santalol bestätigt wurde.

¹⁾ Berthoud, Beiträge zur Kenntnis des Kopaivaharns. Med. Diss. Bern 1905.

Perubalsam soll nach Wöhler und Frerichs beim Hunde die Ausscheidung eines bei Salzsäurezusatz sich blutrotfärbenden Körpers im Urin verursachen. Referent hat diese Angabe am Menschen nachprüfen lassen, ohne dass sie bestätigt werden konnte.

Bei Verabreichung aller der genannten Balsame und Öle sowie von Benzoe, Storax und Tolubalsam (Stockman) treten im Harn sogenannte Harzsäuren in grösseren oder geringeren Mengen auf, die sich schon in der Kälte auf Zusatz von Essig- oder Mineralsäure als feine Tröpfchen ausscheiden. Die Ausscheidung ist in Alkohol oder Petroläther löslich, verschwindet aber nicht beim Erwärmen.

20. Glykoside.

Äskulin $C_{15}H_{16}O_9$. Über die Ausscheidung des Glykosides der Rosskastanie ist nur wenig bekannt. Modica hat bei einem Selbstversuch nach Einnahme von 2 g Äskulin unverändertes Glykosid und Äskuletin im Harn nachgewiesen. Die weitere Angabe, dass eingeführtes Äskuletin als Äskuletinsäure ausgeschieden werde, erscheint der Bestätigung bedürftig.

Amygdalin $C_{20}H_{27}NO_{11}$. Wöhler und Frerichs war es gelungen im Harn von Hunden, die 5 resp. 3 g Amygdalin erhalten hatten, auf Zusatz von Mandelemulsion den Geruch nach Blausäure wahrzunehmen, woraus sie schlossen, dass ein Teil des Amygdalins unverändert die Nieren passiert haben musste. In anderen Versuchen, wo ebenfalls „starke Dosen“ von Amygdalin gegeben wurden, fiel diese Reaktion negativ aus.

Einer exakteren Methode des Nachweises bedienten sich Reymond und Grisson. Nach Digestion mit Emulsinlösung wurde der Urin mit Weinsäure angesäuert und destilliert. Im Destillat wurde die gebildete Blausäure durch die Berlinerblau- und Rhodanprobe nachgewiesen. Reymond, der an Kaninchen experimentierte, fand nach Injektionen von 0,12—0,24 g in das Unterhautzellgewebe, Venen, Bauch- und Brusthöhle stets im Harn positive Reaktion. Dagegen gelang der Nachweis nicht, wenn Amygdalin in den Darm gebracht wurde. Auch Grisson konnte beim Kaninchen wohl nach intravenöser, nicht aber nach stomachaler Darreichung Amygdalin im Harn nachweisen, beim Hunde dagegen nach innerlicher Eingabe von 2, 3 und 6 g, ja sogar nach viel kleineren Gaben bis zu 0,1 g herunter. Das Misslingen des Nachweises in den Kaninchenversuchen dürfte darauf zurückzuführen sein, dass bei der Darreichung per os die Tiere sämtlich an Blausäurevergiftung in kurzer Zeit zugrunde gingen. Dass im Darm bei weitem nicht alles Amygdalin zerlegt wird, auch wenn Vergiftungserscheinungen auftreten, zeigen Hunderversuche von Wöhler und Frerichs und von Grisson mit grossen Dosen, bei denen der Amygdalin-Nachweis im Harn stets positiv ausfiel.

Grisson kommt auf Grund seiner zahlreichen Versuche zu dem Ergebnis, dass Amygdalin in den Organen des Tierkörpers mit alleiniger Ausnahme des Intestinaltrakts nicht zersetzt, sondern unverändert im Harn ausgeschieden werde. Nun ist zwar bei Behandlung des nach Amygdalinzufuhr entleerten Harn mit Emulsin das Auftreten zweier Spaltungsprodukte des Glukosids, der Blausäure und des Zuckers dargetan, aber der exakte Beweis der unveränderten Ausscheidung, den nur die Isolierung des Amygdalins in Substanz liefern kann, noch nicht erbracht worden. Da quantitative Versuche bisher völlig fehlen, so ist immer noch der Einwand zulässig, dass ein Teil des Amygdalins im Organismus oxydiert werden könnte.

Über den Verlauf der Ausscheidung geben Raymond und Grisson an, dass bei Kaninchen das Amygdalin eine Stunde nach der Injektion im Harn auftritt und nach 10–20 Stunden nicht mehr nachweisbar ist. Bei einem Hunde, der 3 g per os erhalten hatte, gelang die Reaktion noch nach 21, nicht mehr nach 29 Stunden.

Arbutin $C_{12}H_{18}O_7$. Ob bei der Eingabe von Arbutin dieses sich unverändert im Harn wieder findet, ist noch nicht sicher erwiesen. v. Mering (376) will nach Zufuhr von 16 g bei Kaninchen kein Arbutin im Harn gefunden haben, während Lewin aus der Linksdrehung des Harns nach der Injektion von 1–3 g auf die Ausscheidung von unzersetztem Glykosid schliesst. Der gleichen Meinung ist Laurentz, der durch Farbenreaktionen in der Ausschüttelung des Harns mit Essigäther Arbutin nachgewiesen haben will. Kunkel und Feibes haben die optische Aktivität des Arbutins zur quantitativen Bestimmung im Harn zu benutzen versucht und kommen zu dem Ergebnis, dass das Glykosid beim Menschen bis auf kleine Mengen unzersetzt in kurzer Zeit ausgeschieden werde. Der endgültige Beweis des Übergangs in den Harn, der nur durch die Darstellung des Arbutins selbst geführt werden kann, liegt noch nicht vor.

Gegen die Richtigkeit der Ansicht von Kunkel und Feibes, dass das Glykosid nahezu unzersetzt den Organismus passiere, sprechen alle sonstigen Beobachtungen. Nach v. Merings Versuchen wird das Arbutin bei innerlicher Einverleibung gespalten und der schwarzbraun gefärbte Harn enthält Ätherschwefelsäuren des Hydrochinons und Methylhydrochinons. Auch bei subkutaner und intravenöser Applikation tritt eine solche Zerlegung im Organismus ein (Lewin). Paschkis und Grisson haben die Vermehrung der Ätherschwefelsäuren zahlenmässig festgestellt und letzterer berechnete, dass etwa 26–36% des Arbutins im Organismus des Hundes gespalten würden. Diese Berechnung gibt zu niedrige Werte, da wir jetzt wissen, dass das Hydrochinon im Organismus sich auch mit Glykuronsäure paart. Aus diesem Grunde musste auch die von Kunkel und Feibes benutzte polarimetrische Methode der Arbutinbestimmung zu Irrtümern führen. Grissons Versuche haben ferner gezeigt, dass verschiedene Organe (vorwiegend Niere und Leber) von

Herbivoren und Karnivoren Arbutin unter Hydrochinonbildung zu zerlegen im stande sind. Es kann also an der Spaltung des Glykosids im Organismus nicht gezweifelt werden.

Ob die Glykoside der Digitalisblätter in den Harn übertreten ist nach den vorliegenden Angaben sehr zweifelhaft. Dragendorff erwähnt, dass er nur zweimal im Harn von Katzen Digitalin habe nachweisen können. Laverman hat Digitoxin mit Hilfe chemischer und physiologischer Reaktionen niemals im Harn von Kaninchen gefunden, die im Laufe mehrerer Tage 40 bzw. 200 mg erhalten hatten. Die angewandte Methode bestand in der Chloroformausschüttelung des durch Fällung mit Bleiacetat vorbereiteten Harns. 5 mg Digitoxin zu 50 ccm Harn zugesetzt konnten leicht nachgewiesen werden.

Myronsaures Kalium (Sinigrin) $C_{10}H_{18}NS_2KOO_{10}$ wird nach subkutaner Applikation wenigstens zum Teil unverändert ausgeschieden. Der Harn zeigt nach Zusatz von Myrosin Geruch nach Senföl und Reduktion von Fehling'scher Lösung. Dagegen findet sich nach interner Darreichung bei Kaninchen kein Sinigrin im Harn (Kastle und Mc Kew).

Phlorhizin $C_{21}H_{24}O_{10}$. Schon der Entdecker des Phlorhizindiabetes v. Mering (379) konnte das Auftreten unveränderten Phlorhizins im Harn nachweisen, eine Beobachtung, die später von verschiedenen Seiten bestätigt wurde, am sichersten von Külz und Wright durch die Darstellung des kristallinen Glukosids aus dem Harn. Der qualitative Nachweis kann ausser durch die Braunrothfärbung mit Eisenchlorid in sehr einfacher Weise nach P. Mayer (369) dadurch erbracht werden, dass man den Harn bei saurer Reaktion auf ein Drittel eindampft. Beim Erkalten fallen die Phlorhizinkristalle direkt aus.

Was die quantitativen Ausscheidungsverhältnisse anlangt, so haben Cremer und Ritter den nach Phlorhizineinspritzung von Kaninchen erhaltenen Urin vergären lassen und aus der nun vorhandenen Linksdrehung den Phlorhizingehalt berechnet, wobei sich ergab, dass etwa 80–125% der injizierten Menge auf diese Methode im Harn sich wiederfinden liessen. In einer fernerer Arbeit hat dann Cremer diese Angaben modifiziert und festgestellt, dass die linksdrehende Substanz nicht ausschliesslich auf Phlorhizin zu beziehen ist, sondern dass daneben noch linksdrehende Derivate oder Spaltungsprodukte im Harn vorkommen.

Yokota hat die Frage, in welchem Umfange Phlorhizin in den Harn übertritt, durch gewichtsanalytische Bestimmung zu lösen sich bemüht. Durch zur Entfernung von Phosphaten und Sulfaten mit Barytmischung behandelten Urin wird mit ammoniakalischer Bleilösung gefällt, der gut gewaschene Niederschlag mit H_2S zerlegt und aus dem Eindampfrückstand des Filtrats der Schwefelblei durch abwechselnde Behandlung mit Aceton und Wasser dargestellt. Phlorhizin möglichst rein dargestellt. Da die Methode, wie Vorversuche zeigten,

ein wenig zu hohe Werte lieferte, so wurde in mehreren Versuchen das erhaltene Phlorhizin durch Säurespaltung in Phloretin übergeführt, dessen Reinheit durch Schmelzpunktbestimmung kontrolliert wurde, und dieses ebenfalls gewogen. Nach dieser Methode wurde bei subkutaner Zufuhr im Harn von 2—5 Tagen 84—92% wiedergefunden. Der Verlust ist nach der Ansicht Yokotas auf Versuchsfehler zu beziehen. Es erscheint demnach bei dieser Applikationsmethode das Phlorhizin fast vollständig unverändert im Harn wieder. Bei interner Darreichung ist dagegen die Menge des ausgeschiedenen Phlorhizins wesentlich geringer (46%) und das erhaltene Produkt ist weniger rein. Zur Erklärung der geringeren Ausscheidung könnte man zunächst an ungenügende Resorption im Darmkanal denken. Jedoch haben Moritz und Prausnitz festgestellt, dass diese eine rasche und vollständige ist. Wahrscheinlicher und mit dem Verhalten anderer Glukoside übereinstimmend ist die Annahme, dass ein Teil des eingeführten Phlorhizins im Darm durch Bakterienwirkung zerlegt wird. Ein dabei entstehendes Spaltungsprodukt scheint im Organismus gepaarte Schwefelsäure zu liefern, denn Moritz und Prausnitz fanden im Harn nach innerlicher Zufuhr eine starke Vermehrung der Ätherschwefelsäuren des Harns.

Salizin $C_{13}H_{18}O_7$ und Helizin $C_{13}H_{18}O_7$. Das therapeutisch früher viel verwendete Glykosid der Weidenrinde wird beim Menschen innerlich eingeführt zum Teil gespalten, wie Laveran und Millon zuerst beobachteten. Eingehender hat sich H. Ranke mit dem Verhalten im Organismus beschäftigt und in Selbstversuchen gezeigt, dass ausser unverändertem Salizin sich Saligenin, Salizylaldehyd und Salizylsäure im Harn finden. Schäffer hat unter Falcks Leitung diese Angaben bestätigt, wobei er folgendes Verfahren einschlug. Der nach Einnahme grosser Salizinmengen (15—30 g pro die) gesammelte Harn wird eingedampft und mit Alkohol behandelt. Aus diesem Extrakt kristallisiert unverändertes Salizin aus. Durch Behandeln des Rückstandes mit Äther erhält man eine Lösung, aus der beim Verdunsten zuerst Saligenin, später Salizylsäure auskristallisiert. Zurück bleibt Salizylaldehyd als Öl. Durch direktes Ausschütteln des angesäuerten Harns mit Äther gelingt es, neben Salizylsäure auch Salizylursäure zu isolieren. Da Saligenin, wie oben erwähnt, als Ätherschwefelsäure ausgeschieden wird, so muss, wie von Baumann und Herter und später von Grisson experimentell gezeigt wurde, die Menge der gepaarten Schwefelsäuren im Harn nach Salizineinfuhr zunehmen. Daneben tritt aber nach Grisson wahrscheinlich auch freies Saligenin auf, wenigstens konnte dem alkalisch gemachten Harn durch Äther solches entzogen werden.

Bezüglich des Verlaufs der Ausscheidung des Salizins und seiner Zersetzungsprodukte beobachtete Scheffer die Eisenchloridfärbung (Saligenin, Salizylaldehyd, Salizylsäure) nach 30 Minuten, Buchwald nach 22 Minuten. Nach Einnahme von 4 g sah Scheffer nach 24 Stunden keine Eisenchlorid-

reaktion mehr, dagegen gab der Harn noch weitere 24 Stunden die auf Salizin zu beziehende Rotfärbung mit Schwefelsäure (Rutilinreaktion). Beim Hunde fand Grisson bei einer Gabe von 6 g die Eisenchloridreaktion nach 96 Stunden deutlich, nach 120 Stunden nicht mehr sicher. Die Vermehrung der gepaarten Schwefelsäuren war dagegen nur am 1. Tage beträchtlich, am 2. Tage so gering, dass sie innerhalb der normalen Schwankungen lag.

Alle diese Befunde sprechen dafür, dass bei interner Darreichung des Salizins Stoffe im Harn auftreten, die auf eine Zerlegung hinweisen. Wie verhält sich aber das Glykosid, wenn es subkutan oder intravenös appliziert wird? Gleicht es in diesem Falle dem Amygdalin, das keiner Veränderung unterliegt oder dem Arbutin, das in den Geweben gespalten wird? Scheffer und Marmé stimmen darin überein, dass beim Kaninchen unter die Haut oder ins Blut gebrachtes Salizin zerlegt wird, d. h. eine mit Eisenchlorid sich violett färbende Substanz im Harn erscheint. Bei Karnivoren (Hund, Katze) treten bei Einführung in die Blutbahn nach Marmé gar nicht oder nur spurenweise Zersetzungsprodukte auf, woraus geschlossen wird, dass das Salizin in den Geweben dieser Tiere fast nicht gespalten wird. Grisson konnte durch Organbrei (Niere, Leber) vom Kaninchen die Spaltung des Salizins in vitro demonstrieren, dagegen ergaben die Versuche mit den gleichen Organen von Hunden und Katzen ein negatives Resultat. Dieses verschiedene Verhalten der Herbivoren und Karnivoren fordert zu einer Nachprüfung auf.

Die Ausscheidung des Helizins, aus dem Salizin durch Behandlung mit verdünnter Salpetersäure darstellbar, ist bisher nur von Grisson untersucht worden. Es wurde unzersetzt Glukosid nachgewiesen und ferner nach grossen Dosen eine Vermehrung der Ätherschwefelsäuren, die Grisson auf gebildeten Salizylaldehyd bezieht. Er konnte aus dem Helizinharn, besonders nach Aufkochen mit Salzsäure, Salizylaldehyd mit Äther ausschütteln. Salizylsäure war nicht vorhanden, was mit dem Verhalten des Salizylaldehyds übereinstimmt.

Solanin $C_{42}H_{75}NO_{15}$. Die über die Ausscheidung dieses Glykosids vorliegenden Angaben sind nicht ganz übereinstimmend. Nach Dragendorff und v. Renteln fand sich im Harn der mit 0,003—0,5 g Solanin per os vergifteten Hunde und Katzen meist nur Solanidin $C_{26}H_{41}NO_2$, bisweilen Spuren von Solanin. G. Meyer (382) fand nach längerer Solaninfütterung (im ganzen 0,9 und 1 g) eines Hundes „ganz geringe Mengen“ von Solanin und Solanidin. Beide Autoren bedienten sich der gleichen Isolierungsmethode: Das Solanidin wurde dem angesäuerten Harn durch Chloroform, das Solanin dem alkalisch gemachten durch Amylalkohol entzogen. Perles hat den alkalisch gemachten Harn eingedampft, mit Weingeist extrahiert, diesen verjagt und den Rückstand mit Wasser gewaschen. Dieser gab die Reaktionen des Solanins. Sowohl im Harn der intern vergifteten Tiere, wie nach intravenöser Injektion ist unverändertes Solanin „in verhältnismässig beträchtlicher Menge“,

Solanidin nur in Spuren nachweisbar. Da quantitative Bestimmungen fehlen, so ist die Frage der Ausscheidung vorläufig noch offen. Übrigens wäre daran zu denken, dass beim Ausschütteln in saurer Lösung ein Teil des Solanins gespalten würde und der Befund v. Rentelns wäre leicht erklärlich.

Synthetische Glykoside. Die beiden stereoisomeren Methylglykoside $C_6H_{11}O_6CH_3$ verhalten sich nach ihrer Konfiguration im Organismus verschieden. Während das β -Glykosid beim Menschen auch nach Verabreichung grosser Dosen (8 g) im Harn nicht auftritt, also anscheinend völlig verbrannt wird (Lang), wird die α -Verbindung von Kaninchen, Hunden und Menschen zum Teil unverändert ausgeschieden (Brahm, Lang). Beim Menschen trat es indessen erst im Harn auf, wenn Mengen über 5 g verabreicht wurden. Der Nachweis wurde durch die optische Aktivität des zuckerfreien Harnes geführt. Andere synthetische Glykoside, Benzylglykosid $C_6H_{11}O_6CH_2C_6H_5$ und Phenolglykosid $C_6H_{11}O_6C_6H_5$ unterliegen nach Falcks Versuchen bei Hunden einer Spaltung. Im Harn trat Hippursäure, bezw. Phenolschwefelsäure und -glykuronsäure auf. Von dem in 6 g Phenolglykosid enthaltenen Phenol wurden ca. 60% ausgeschieden, 16% als Phenolschwefelsäure, ca. 44% als gepaarte Glykuronsäure. Für eine von Brahm und Falck erwartete Oxydation dieser Glykoside zu gepaarten Glykuronsäuren haben alle diese Versuche keine sicheren Anhaltspunkte ergeben.

21. Bitterstoffe.

Über die Ausscheidung der Aloine (aus Barbados- und Natalaloe) liegen Angaben von Hans Meyer vor, denen zufolge bei Menschen, Hunden und Katzen nach interner Verabreichung in der Regel auch bei Eingabe von 0,4–0,5 g Aloin im Harn nicht auftrat. Nur in einem Fall liess es sich in Spuren nachweisen. Nach subkutanen Injektionen enthielt der Harn meist minimale Mengen. Reichlich war es im Darminhalt nachzuweisen. Die zu diesen Versuchen verwendeten Aloine waren nach unseren jetzigen Kenntnissen wahrscheinlich keine chemischen Individuen.

Cantharidin $C_{10}H_{12}O_4$. Das starke Ergriffenwerden der Harnwege bei der Cantharidinvergiftung deutet schon auf den Übergang unveränderten Cantharidins hin. Indessen ist es Dragendorff und seinem Schüler Radecki gelungen, sowohl bei innerlicher Darreichung als auch bei äusserlichem Gebrauch von Emplastrum oder Unguentum cantharidum die Anwesenheit von Cantharidin im Harn zu beweisen. Der Nachweis ist dadurch leicht zu erbringen, dass man den Rückstand der Chloroformausschüttelung des mit Schwefelsäure angesäuerten Harns mit einigen Tropfen Mandelöl auf die Haut der Brust appliziert. Bereits 0,14 mg Cantharidin genügen zur Erzeugung von Blasen.

Pikrotoxin konnten Chlopinsky und Dragendorff im Harn vergifteter Katzen nachweisen, wenn die Vergiftung nicht tödlich verlief. Kóssa

gibt ebenfalls an, dass es den Organismus nahezu unzersetzt passiere. W. das Cantharidin lässt es sich dem angesäuerten Harn mit Chloroform entziehen. Mit dem Rückstand ist an einem Frosch oder Fisch ein pharmakologischer Versuch anzustellen.

22. Farbstoffe.

Ausser dem Krappfarbstoff, dessen schon beim Alizarin gedacht worden ist, ist noch für eine Reihe anderer Pflanzenfarbstoffe der Übergang in den Harn nachgewiesen worden. So wird der nach dem Genuss von Heidelbeeren, schwarzen Kirschen und Maulbeeren entleerte Harn durch Säurezusatz rot gefärbt. Die beim Ansäuern des Harns ausfallende Harnsäure reißt den Heidelbeerfarbstoff an sich und erscheint rosenrot gefärbt. Beim Lösen in Alkali schlägt die Farbe in Grün um (Wöhler). Nach Einnahme von Blauholzdekot (Hämatoxylin) wird ein blassrötlicher Harn entleert, dessen Röte beim Zusatz von Kalilauge zunimmt. Ähnlich verhält sich der nach Einnahme von Pulpa cassiae fistulae entleerte Harn (Stehberger). Der Farbstoff der roten Rübe (Carotin) soll nach von Wöhler zitierten Angaben ebenfalls durch die Nieren ausgeschieden werden. Dass dies unter gewissen noch unbekannten Bedingungen der Fall sein kann, hat mir Herr Geh. Rat R. Boehm nach eigener Beobachtung bestätigt.

Indigschwefelsaure Salze färben nach verschiedenen Angaben (Tiedemann und Gmelin, Wöhler, Stehberger) den Harn bei Menschen und Tieren grünlich bis grünblau.

23. Gerbstoffe.

Die zahlreichen Untersuchungen, die sich mit dem Verhalten von Gerbstoffen im Organismus beschäftigt haben, betreffen mit einer Ausnahme die Gallusgerbsäure $C_{14}H_{10}O_9$ (Tannin).

Nachdem Wöhler 1824 zuerst über das Vorkommen von Gallussäure im Harn nach Verfütterung von Gerbsäure berichtet und 1848 mit Frerichs diese Angabe bestätigt hatte, haben Baumann und Herter die Gallussäure aus dem Harn eines mit Tannin gefütterten Hundes kristallisiert erhalten. Dieses Auftreten von Gallussäure ist von allen späteren Untersuchern (Lewin, Stockman, Rost, Harnack) bestätigt und von Rost auch nach der Verfütterung von Tanninderivaten (Tannalbin und Tannigen) beobachtet worden. Die ausgeschiedenen Mengen von Gallussäure sind allerdings nur gering. Mörner fand nach Verfütterung von 8 g beim Menschen nur 0,11 g Gallussäure, beim Hunde nach 10 g Gerbsäure 0,05 g Gallussäure im Harn. Da die Fäces frei von Gerb- und Gallussäure waren, so geht aus diesen Versuchen hervor, dass der weitaus grösste Teil des Tannins in anderer Weise verändert worden ist.

Wöhler und Frerichs haben ferner die Anwesenheit von Pyrogallol im Harn beobachtet, eine Angabe, die von Stockman, Mörner, Bauer und Rost nicht bestätigt wurde. Nach Harnack kann es indessen beim Abdampfen des Harns zur Bildung von Spuren von Pyrogallol durch Zersetzung der Gallussäure kommen. Da der Harn bei Wöhlers Versuch alkalisch reagierte und sich durch Oxydation der Gallussäure schwarzbraun färbt hatte, so darf auch hier an eine sekundäre Bildung gedacht werden.

Die Frage, ob nach Gerbsäurefütterung eine Vermehrung der Ätherschwefelsäuren des Harns auftritt, war von Baumann und Herter durch den oben erwähnten Versuch am Hunde und durch Rovighi bei einem mit Narkotika behandelten Patienten im verneinenden Sinne entschieden worden. Rost (484) hat aber neuerdings auf Grund mehrtägiger Versuche am Hunde gezeigt, dass sowohl nach Einverleibung von Alkalitannat wie nach freiem Tannin eine merkliche Steigerung der gepaarten Schwefelsäuren auftritt. Im letzteren Versuch trat sie sofort am ersten Tage ein und dauerte noch zwei Tage, während Alkalitannat erst am zweiten und dritten Tage die Steigerung verursachte. Der entgegengesetzte Ausfall des Baumann-Hersterschen Versuchs kann entweder durch die nur eintägige Versuchsdauer oder durch die viel kleinere verfütterte Tanninmenge erklärt werden.

In der Frage, ob nach Einführung von Tannin ein Teil der Substanz unverändert in den Harn übergehen kann, stehen sich die Resultate der verschiedenen Autoren unvermittelt gegenüber. Wöhler und Frerichs, sowie Mörner konnten bei Versuchen an Hunden und Menschen kein Tannin im Harn nachweisen. Dagegen fand Lewin bei Kaninchen, denen Tannin intravenös, subkutan und per os beibrachte, im Harn Gerbsäure. Stockman bestätigte in zwei Mitteilungen die Beobachtungen Lewins. Am Hunde, denen Gerbsäure in den Magen gebracht wurde, fiel der Nachweis im Harn meist negativ aus, stets positiv dagegen bei Verfütterung von Alkalitannat. Ungefähr ähnlich waren die Ergebnisse beim Menschen. Auch Harnack beobachtete bei Einführung frischer Alkalitannatlösung bei Menschen und Hunden positive Gerbsäurereaktion im Harn. Dagegen war nach Verabreichung freien Tannins der Nachweis nicht sicher zu führen. Rost hat in mehreren Versuchsreihen (bei Applikation als Tannin und Tannat, per os, rectum, intravenös und subkutan) die Frage an Hunden, Katzen, Kaninchen und Meerschweinchen studiert: niemals konnte unveränderte Gerbsäure im Harn nachgewiesen werden. Diese Befunde stimmen überein mit denen von Mörner, der ebenfalls bei Hunden und Katzen intravenös beigebrachte Gerbsäure im Harn nicht nachweisen konnte.

Zur Erklärung dieser widersprechenden Versuchsergebnisse nimmt Harnack (und mit ihm Rost) individuelle Differenzen in den Resorptionsverhältnissen und der Geschwindigkeit und Vollständigkeit der Spaltung des Tannins im Darmkanal an. Es dürften aber auch noch individuelle Unter-

schiede hinsichtlich der Oxydationsvorgänge in Betracht kommen. So fand Mörner im Selbstversuch nach 2–4 g Gerbsäure keine Gallussäure im Harn, während Stockman nach 3 g täglich immer Gallussäure fand. Auch Sabrazès und Frésals konnten sie nach Dosen von 2,4–3,2 g nachweisen.

Auf die zum Nachweis der Gerbsäure im Harn benutzten Methoden sei noch kurz hingewiesen. Die meisten Untersucher haben den Harn in gesättigter, festes Kochsalz enthaltender Kochsalzlösung aufgefangen, den sich absetzenden Niederschlag entweder direkt oder nach vorherigem Aufnehmen in Essigäther in Wasser gelöst und diese Lösung mit Leim- oder globulinfreier Albuminlösung auf Tannin geprüft. Rost bemerkt hierzu, dass die direkte Untersuchung des Harns auf Tannin mit Leim- oder Eiweisslösung empfindlicher sei als die Aussalzmethode. Ferner sind zur Untersuchung auf Gerbsäure benutzt worden die Fällung mit Bleisubacetat und die Ausschüttelung des bei saurer Reaktion eingegangenen Harns mit Essigäther.

Das Hamamelitannin $C_{14}H_{14}O_9$, der Gerbstoff der Rinde von *Hamamelis virginica*, verhält sich nach Straub dem Tannin sehr ähnlich. Im Harn ist bei stomachaler Zufuhr nur Gallussäure nachzuweisen, nur bei intravenöser Injektion konnte beim Kaninchen der unveränderte Gerbstoff gefunden werden. Die Ätherschwefelsäuren des Harns erfahren eine Vermehrung.

24. Furan- und Thiophenkörper.

Über das Verhalten des Furfurols (Furanaldehyd) $C_4H_3O \cdot CHO$ haben Jaffé und Cohn berichtet, dass es im Organismus von Kaninchen und Hunden durch Oxydation zu Brenzschleimsäure $C_4H_3O \cdot COOH$ und Glykokollpaarung in eine der Hippursäure analoge Säure umgewandelt wird, die den Namen Pyromekursäure erhielt. Sie wird bei Kaninchen als Salz, bei Hunden in einer Harnstoffverbindung ausgeschieden.

Ausserdem enthält der Harn in geringeren Mengen Furfurakrylsäure, d. h. mit Glykokoll gepaarte Furfurakrylsäure $C_4H_3O \cdot CH : CH \cdot COOH$, die aus einer Synthese des Furfurols mit Essigsäure, wie sie auch bei Aldehyden der Benzolreihe beobachtet wird, entstanden ist. Jaffé und Cohn neigen zu der Annahme, dass diese Verbindung das Hauptumwandlungsprodukt des Furfurols sei, aber im Organismus leicht weiter oxydiert werde, denn synthetisch hergestellte Furfurakrylsäure wird im Kaninchenorganismus zu 60–70 % verbrannt, der Rest wird zum grösseren Teil als Pyromekursäure, zum kleineren als Furfurakrylsäure eliminiert.

Bei Vögeln ist das Verhalten des Furfurols insofern anders, als die durch Oxydation gebildete Pyromukonsäure sich mit α - δ -Diaminovaleariansäure (Ornithin) zu Pyromucinornithursäure paart, die neben ungepaarter Pyromukonsäure in den Exkrementen aufzufinden ist.

Der Furfuralkohol $C_4H_3O \cdot CH_2OH$ wird nach Erdmann ebenfalls zu Brenzschleimsäure oxydiert im Harn ausgeschieden.

Furfuramid ($C_5H_4O_3N_2$) und das isomere Furfurin spalten nach Rodica im Organismus den Stickstoff ab. Im Harn ist Brenzschleimsäure nachzuweisen.

Die Einwirkung des tierischen Stoffwechsels auf das Thiophen C_4H_4S von Heffter untersucht worden. Wenn sich auch nachweisen liess, dass die Vermehrung der Harnsulfate nicht eingetreten, also das Thiophen nicht verbrannt worden war, so gelang es doch nicht, weder Thiophen selbst noch ein Umwandlungsprodukt desselben im Harn aufzufinden.

Das Methylthiophen (Thiotolol $C_4H_3S \cdot CH_3$) wird nach Levy ebenfalls zum grössten Teil in unbekannter Form ausgeschieden, nur minimale Mengen werden zu Thiophensäure (C_4H_3SCOOH) oxydiert und mit Glykokoll gepaart ausgeschieden. Das letztere tritt auch ein, wenn α -Thiophensäure direkt verfüttert wird (Jaffé und Levy).

Thiophenalddehyd C_4H_3SCHO an Kaninchen und Hunde verabreicht, wird nach R. Cohn (89) ebenfalls als Thiophenursäure resp. deren Harnstoffverbindung ausgeschieden. Thienylakrylsäure zeigt das gleiche Verhalten.

25. Alkaloide.

Für eine Reihe von Alkaloiden scheint der unveränderte Übergang in den Harn nachgewiesen zu sein, nur wenige werden ganz oder zum grössten Teil in den Darm abgeschieden (Berberin, Morphin). Der exakte Nachweis im Harn ist bei den zum Teil sehr kleinen Mengen, in denen diese giftigen Substanzen eingeführt werden können, meist nur unvollkommen geleistet worden. Analysen der isolierten Alkaloide fehlen ganz, selten konnten sie wenigstens teilweise gereinigt werden, dass eine Identifizierung durch Schmelzpunkt oder osmotische Messung stattfinden konnte. Häufiger ist der pharmakologische Nachweis am Tier benutzt worden, und ihm darf namentlich bei Alkaloiden, die eine so charakteristische Wirkung äussern, wie z. B. Curarin und Strychnin, sicherlich ebensoviel Vertrauen geschenkt werden, wie der Bestimmung des Schmelzpunktes oder des Drehungsvermögens. Bei positivem Ergebnis darf man mit Sicherheit auf unveränderte Ausscheidung schliessen. Auch im gleichen Masse ist das der Fall, wenn, wie bei manchen Arbeiten der organochemischen Schule, der Nachweis nur auf Farbenreaktionen gegründet ist. Diese, bei denen der chemische Vorgang noch mehr oder weniger dunkel bleibt, können als strikter Beweis für die Anwesenheit unveränderten Alkaloids nicht gelten. Denn wer kann sagen, ob nicht ein im Organismus durch Oxydation, etwa durch Eintritt eines Hydroxyls, oder sonstwie verändertes Alkaloid nicht eine ähnliche oder gleiche Reaktion zeigt?

Akonitine. Ältere Versuche, die Adelheim mit deutschem und englischem Akonitin an Tieren anstellte, haben keine sicheren Ergebnisse gehabt. Nur die sehr wenig beweisenden Farbenreaktionen mit konzentrierter

Schwefelsäure und mit Phosphormolybdänsäure fielen in der Benzolausschüttelung des Urins positiv aus. Der physiologische Versuch misslang immer. Bessere Resultate hatte Rosendahl mit dem Lappakonitin $C_{34}H_{48}N_2O_8$, das er nach Dosen von 0,01—0,04 stets im Chloroformauszug des alkalischen Harns der Versuchstiere durch Vanadinschwefelsäure (Blutrot-, dann Grünfärbung) und durch das Froschexperiment nachzuweisen vermochte.

Atropingruppe. Ältere Angaben bei Husemann (210) bestätigend hat Kratter im Urin von Vergifteten Atropin nachgewiesen und angenommen, dass es unverändert und wahrscheinlich vollständig durch die Nieren ausgeschieden werde. Die Ausscheidung scheint ziemlich rasch zu erfolgen: am dritten Tage enthielt der Harn eines durch Tollkirschen Vergifteten kein Atropin mehr. Dragendorff spricht sich auf Grund von Kaninchenversuchen ebenfalls für eine schnell erfolgende Abscheidung der Alkaloide aus.

Die von Kratter angenommene Unveränderlichkeit im Organismus wird von Modica bezweifelt, der zwar ebenfalls an der raschen Elimination festhält, aber aus seinen mir nicht näher bekannten Versuchen schliesst, dass sowohl im menschlichen Organismus, als in dem des Hundes ein Teil des Atropins zersetzt werde. Der Hundeorganismus vermöge mehr Atropin zu zersetzen (nahezu 0,01 Sulfat), als der menschliche Körper, der nur Dosen von 1 mg bewältigen könne. Wiechowski hat neuerdings mit Hilfe der Gordinschen Methode die quantitativen Ausscheidungsverhältnisse des Atropins genau verfolgt, und fand in drei Versuchen an Hunden, dass innerhalb 48 Stunden von dem injizierten Atropin 17—57,6% (im Mittel 33,4%) im Harn erschienen. Tropin konnte nicht nachgewiesen werden. Gegen Wiechowskis Schluss, dass das Atropin im Tierkörper eine weitgehende Zersetzung erleide, ist einzuwenden, dass das nicht ausgeschiedene Alkaloid im Organismus zurückgeblieben sein kann, denn die Organe der Versuchstiere sind nicht untersucht worden. Es sei in dieser Hinsicht auf die Angabe Dragendorffs verwiesen, derzufolge bei Kaninchen, die eine Zeitlang Atropin erhalten hatten, im Muskelfleisch sich soviel Alkaloid fand, dass es quantitativ bestimmt werden konnte.

Für die Abscheidung aus dem Harn fällt Wiechowski mit Bleizucker, filtriert nach abgelesenem Volumen, entbleit mit H_2S , verjagt durch Luft einleiten das Fällungsmittel und filtriert. Ein aliquoter Teil des Filtrats wird im Vakuum eingeeengt, mit $NaHCO_3$ alkalisch gemacht, mehrmals mit Benzol geschüttelt, das Benzol im Vakuum eingeeengt und mit schwefelsäurehaltigem Wasser geschüttelt. Diese Lösung des Atropinsulfats wird nach Zusatz von $NaHCO_3$ mit Chloroform geschüttelt. Nach Verdunsten des Lösungsmittels hinterbleibt das Atropin, das nach Gordin quantitativ bestimmt wurde. Zur Identifizierung stellt man die Vitalische Reaktion (Eindampfen mit rauchender Salpetersäure auf dem Wasserbad, Rotviolettffärbung beim Zusatz von weingeistigem Ätzkali) an. Die physiologische Prüfung geschieht nach

atter am besten am Menschenauge. Wiechowski benutzte die lähmende Wirkung auf das muskarinisierte Froschherz.

Das Skopolamin $C_{17}H_{21}NO_4$ haben Kobert und Sohrt beim Hunde nach intravenöser und subkutaner Einfuhr im Harn durch physiologische Reaktionen (am Katzenauge und am muskarinisierten Froschherzen) nachgewiesen, auch durch Darstellung der kristallinen Goldverbindung aus Essigätherausschüttelung des alkalischen Harnes den chemischen Nachweis der Ausscheidung im Harn erbracht. Windscheid hat an der Katze und am Kaninchen das Gleiche gezeigt und durch Schmelzpunktbestimmung des Golddoppelsalz identifiziert. Ob das Alkaloid vollständig unzersetzt und rasch ausgeschieden wird, wie De Stella annimmt, kann nur durch quantitative Bestimmungen entschieden werden.

Berberin $C_{20}H_{17}NO_4$ siehe unter Hydrastis-Alkaloide.

Chelidonium-Alkaloide. Sanguinarin $C_{20}H_{15}NO_4$ und Chelidonin $C_{19}H_{15}NO_5$ gehen nach Einführung per os in Gaben von 0,2—0,3 bei Katzen in den Harn über, und zwar ersteres reichlicher als letzteres (v. Kügelgen). Im Menschen waren nach 0,05 Sanguinarin in den ersten sechs Stunden Reaktionen im Harn sehr deutlich, nach 19 Stunden verschwunden. Chelidonin wurde durch Ausschütteln des sauren Harns mit Chloroform isoliert und mit Fröhdes Reagens (rötlichviolette Farbe) und Vanadinschwefelsäure (blauviolett) nachgewiesen. Sanguinarin geht aus ammoniakalisch gemachtem Harn in Chloroform über und färbt sich mit Fröhdes Reagens und mit Vanadinschwefelsäure grün.

China-Alkaloide. Die Ausscheidung des Chinins $C_{20}H_{24}N_2O_2$ im Harn und sein Verhalten im Organismus ist trotz vielfacher Untersuchungen noch nicht sicher erkannt. Zunächst muss die Frage erörtert werden, überhaupt nach Chinindarreichung im Harn unverändertes Chinin auftritt. Die älteren Untersuchungen (bei Kerner angeführt) basieren zum grössten Teil auf dem bitteren Geschmack und der durch Chlorwasser und Ammoniak hervorgerufenen Grünfärbung (Thalleiochin-Reaktion) und unterscheiden sich von der durch die vorherige Behandlungsmethode des Harns. Kerner selbst benutzte zur Identifizierung des Chinins seine fluoreszierende Eigenschaft und stützte darauf eine Methode der quantitativen Bestimmung. Seine für die damalige Zeit sehr beachtenswerte und eingehende Untersuchung enthält zum Schluss eine kritische Prüfung der Fällungs- und Erkennungsmethoden des Chinins. Bei der Aufsuchung im Harn bediente er sich der Phosphorwolframsäurefällung. Der Niederschlag wurde mit Baryumhydroxyd zerlegt, mit Alkohol extrahiert, der Eindampfrückstand der Lösung in essigsaurem Wasser gelöst und mit Natronlauge gefällt. Als der Niederschlag in ein kristallisierbares Salz übergeführt werden sollte, zeigte es sich, dass ein grosser Teil des Alkaloids in die amorphe Modifikation übergegangen war. Während das Chinin mit Chinin versetztem Harn isolierte Alkaloid leicht in kristallinischer

Form wiedererhalten werden konnte, war die durch die Nieren ausgeschiedene Base nicht allein teilweise amorph, sondern verschwand auch zum Teil beim Wiederauflösen in Säuren und Fällungen in Alkali. Eine Trennung der amorphen und kristallinen Base scheint Kerner nicht versucht zu haben. Ebenso vermisst man jede Angabe einer Identifizierung der gefundenen Base mit Chinin, nicht einmal die Thalleiochin-Reaktion scheint angestellt worden zu sein. Den Nachweis des Überganges von unverändertem Chinin in den Harn hat Kerner somit nicht geleistet. Dagegen isolierte er aus der alkalischen von der gefälltten Base abfiltrierten Flüssigkeit durch Ansäuern mit Schwefelsäure eine kristallinische, nicht bitter schmeckende, fluoreszierende Verbindung, die mit Alkaloidreagenzien Fällungen gab. Nur auf Grund ihrer Kristallform und anderer Eigenschaften hielt Kerner sie für identisch mit dem durch Kaliumpermanganat erhaltenen Oxydationsprodukt des Chinins, das er Dihydroxylochinin benannte. Skraup hat später diesen Körper als Chitenin bezeichnet und genauer untersucht. Aus Personnes Untersuchung scheint mir hervorzugehen, dass in der Tat unverändertes Chinin durch die Nieren abgeschieden wird. Indem er den Harn mit Tannin fällte, den Niederschlag durch Calciumhydroxyd zerlegte und das Alkaloid mit Chloroform auszog, gelang es, neutrales und saures Chininsulfat kristallisiert zu erhalten. Durch Bestimmung der Linksdrehung wurde das Chinin identifiziert. Daneben soll ein Teil des Chinins, das im Organismus umgewandelt wird, in Form harziger Substanzen im Harn ausgeschieden werden.

Während Kerner und Personne das Verhalten des Chinins im menschlichen Organismus studiert haben, hat Merkel zu seinen Versuchen Hunde benutzt. Chinin konnte im Harn nicht nachgewiesen werden, dagegen wurde durch Ausschütteln des in alkalischem Wasser gelösten Alkoholextraktes des Harns mit Äther ein basischer Körper erhalten, der nach weiterer Reinigung nur teilweise kristallisierte. Meist erfolgten amorphe Abscheidungen. Die (noch unreinen) Kristalle schmolzen höher als Chinin, gaben die Thalleiochin-Reaktion nicht und schmeckten bitter. Ihre pharmakologische Wirkung auf den Frosch war der des Chinins ähnlich. Auf die aus den Analysen der Platinverbindung der Base gezogenen Schlüsse einzugehen, halte ich für unnötig, da kein Anlass vorliegt, die analysierte Substanz für einen einheitlichen Körper zu halten.

Die zweite hier zu erörternde Frage, ob ein Teil des eingeführten Chinins im Organismus einer vollständigen Zerstörung anheimfällt, ist verschieden beantwortet worden. Kerner fand mittelst des Fluoroscops, dass bei Applikation verschiedener Chininsalze per os und per clyisma 90—96 % im Harn erschienen. Ähnliche Resultate wurden auf gewichtsanalytischem Wege (Fällung mit Kaliumquecksilberjodid) erhalten. Auch Welitschkowski fand nach einer nicht näher angegebenen Methode im Harn fast die ganze eingeführte Menge wieder. Personne dagegen erhielt nach Ein-

e von 2 g Chininsulfat durch die oben angegebene Fällung mit Tannin 9 = 15,9% kristallisiertes Sulfat wieder. Ob auf diesem Wege eine quantitative Bestimmung möglich ist, scheint Personne nicht untersucht zu haben. darf füglich bezweifelt werden.

Die von Christomanos für den qualitativen Chininnachweis im Harn nutzte Pikrinsäure hat Kleine für eine quantitative Bestimmung verwendet. Der mit Schwefelsäure angesäuerte Harn wird mit trockener Pikrinsäure versetzt und nach eintägigem Stehen filtriert. Ist das Filtrat nicht klar, wird etwas Eiweiss zugefügt. Filter und Niederschlag digeriert man mit starker Kalilauge und schüttelt zweimal mit Chloroform aus. Der Verdunstungsstand des Chloroforms wird bei 120° getrocknet und gewogen. Die erhaltene bräunlich gefärbte Base schmolz bei ca. 160°. Ob es sich wirklich Chinin handelte, wurde nicht geprüft. Die Versuchsfehler sollen nur 2% betragen. Kontrollanalysen werden nicht angeführt. Kleine hat selbst dieser Methode bei gesunden Menschen die Chininausscheidung in wechselnden Intervallen von 2—5 Stunden über 24 Stunden verfolgt. Nach kurzer Zeit sind nach seiner Ansicht die Werte zu klein, um quantitativ bestimmt zu werden. Bei Zufuhr per os (nüchtern) wurden in dieser Zeit von dem eingeführtem Chininchlorhydrat durchschnittlich 25%, vom Sulfat nur 10% ausgeschieden. Gab man nur 1 g Chlorhydrat, so fanden sich 29% im Harn wieder. Kam das Mittel in den gefüllten Magen, so enthielt der Urin nur 10% des eingeführten Chinins. Bei Applikation per clysmen fanden sich 17,5%, bei subkutaner Anwendung nur 9—15% ausgeschieden. Die letzten niedrigen Werte sind auf sehr langsame Resorption zurückzuführen, eine Ausscheidung in den Darm ist nur in sehr geringem Umfange nachweisbar.

Eine Gewöhnung des Organismus in dem Sinne, dass die Fähigkeit, Alkaloid zu zerstören, sich allmählich steigert, konnte Kleine nicht feststellen. Bei derselben Versuchsperson zeigte während drei Monaten die Ausscheidung die gleichen Werte. Merkel fand beim Hunde das Gleiche: Nach dem eingeführten Chinin wurden von Anfang an 12—14% in Form der erwähnten Base ausgeschieden. Vorhergehende längere Chininfütterung hatte auf das Resultat keinen Einfluss.

Was schliesslich Beginn, Dauer und Verlauf der Chininausscheidung betrifft, so hat Kerner bisweilen nach 15 Minuten, stets nach 1 Stunde Alkaloid im Harn gefunden. Prior gibt ebenfalls 1/2 Stunde an, Manquat 1 Stunde. Stark differieren die Angaben über die Dauer der Ausscheidung. Prior fand in den meisten Fällen übereinstimmend mit Kerner später als 48 Stunden keine Reaktion mehr. Nach Personne dauert die Ausscheidung nach Einfuhr von 2 g 7—8 Tage. Ferner werden angegeben 72 Stunden (Byasson), 10—15 Stunden (Manquat). Der Zeitpunkt der Ausscheidung liegt zwischen 2 und 6 Stunden (Kerner,

Kleine), von da an nimmt sie stetig ab, selten zeigt sie einen unregelmässigen Verlauf.

Über die Ausscheidung der übrigen China-Alkaloide im Harn sind im Dragendorffschen Laboratorium mit der dort ausgearbeiteten Ausschüttelungsmethode (Ausschütteln des angesäuerten Harns mit Benzol, dann des alkalischen mit Chloroform oder Amylalkohol und Prüfung und Wägung des Rückstandes) Untersuchungen angestellt worden.

Johannson fand bezüglich der Bestimmung des Cinchonins $C_{19}H_{23}N_2O$ nach der, wie er selbst sagt, mit mancherlei Mängeln behafteten Methode in Versuchen an sich selbst und am Hunde, dass nur ein Teil (ca. 50 %) in alkaloidischer Form im Harn nachweisbar war. Dieses Alkaloid war aber kein Cinchonin, denn es löste sich leicht in Wasser, schwer in Schwefelsäure und schmeckte nicht bitter. Die Ausscheidung ist nach kleinen (0,5 g) Dosen in 17 Stunden, nach grossen (1,5 g) in 96 Stunden beendet.

Das Cinchonidin $C_{19}H_{23}N_2O$ wird nach Thielicks Untersuchungen langsam ausgeschieden. Das Alkaloid ist nach zwei Stunden bereits nachzuweisen. Nach sieben Tagen gab der Harn noch schwache Reaktion, als 0,25 g eingenommen waren. Da das aus dem Harn isolierte Alkaloid mit Seignettesalz eine kristallinische Fällung gab, nahm Thielick an, dass es sich um unverändertes Cinchonidin handelte. Die nach Einfuhr von 0,5—0,6 wiedergewonnene Menge betrug nur 10—11 %. Ob der Hauptteil zerstört oder in anderer Form ausgeschieden wird, ist noch zu untersuchen.

Das Verhalten des Chinidins $C_{20}H_{24}N_2O_2$, von Hartge untersucht, ähnelt dem des vorigen insofern, als die Ausscheidung sich ebenfalls sehr lange hinzieht: nach 0,3 g gab der Harn eine Woche, nach 1 g bis zu 14 Tagen Alkaloidreaktionen. Ein Teil des Chinidins scheint im Organismus zerstört zu werden, eine kleine Menge ist in amorpher Form aber mit allen Eigenschaften der ursprünglichen Base im Harn nachzuweisen. Ein weiterer Bruchteil endlich wird im Organismus so verändert, dass er den bitteren Geschmack und die pharmakologische Wirkung verliert, sich aus saurer Lösung mit Chloroform ausschütteln lässt, aber die Fluoreszenz und Thalleiochinreaktion behält.

Über die Ausscheidung des Chinchonamins $C_{19}H_{24}N_2O$ (aus *Remigia Purdieana*) finden sich spärliche Angaben in einer Arbeit von Ellram, wonach das Alkaloid im Harn 1—30 Stunden nach der Einnahme nachzuweisen ist.

Cocain $C_{17}H_{21}NO_4$. Der Nachweis des Cocains ist schwer zu führen, da ihm eine spezifische Farbenreaktion nicht zukommt und die Identifizierung kleiner Mengen eigentlich nur, wenn man von den nichts beweisenden Fällungsreaktionen für Alkaloide absieht, durch die anästhesierende Wirkung auf Zunge und Cornea, allenfalls auch die pupillenerweiternde, geschehen kann.

Mittelst der üblichen Fällungsmittel hat Helmsing nach grossen Gaben Alkaloid im Harn von Tieren nachgewiesen, dessen Ausscheidung rasch statt findet. Dragendorff, unter dessen Leitung die Versuche durchgeführt wurden, hält es selbst für fraglich, ob die eliminierte Base nicht ein Zersetzungsprodukt darstelle und ob das Cocain nicht ganz oder teilweise im Organismus zersetzt werde. Die Versuche von Mussi und Sonniéret schienen dafür zu sprechen, dass wenigstens geringe Mengen von Cocain schnell im Organismus zersetzt werden. Erst die Untersuchungen von Wiechowski haben unsere Kenntnisse über das Verhalten des Cocains im Organismus auf eine sichere Grundlage gestellt. Mittelst der oben beim Morphin geschilderten Methode, die für das Cocain ebenfalls in einer Reihe von Vorversuchen auf ihre Zuverlässigkeit geprüft wurde, ergab sich, dass bei Hunden subkutan injizierten Alkaloidmengen (89—312 mg) durchschnittlich 5,1 % im Harn erschienen. Kaninchen, die 89—446 mg bekommen hatten, schieden gar kein Alkaloid aus.

Da ein besonderer Versuch lehrte, dass das Cocain nicht etwa in der Leber zurückgehalten wird (das Organ enthielt $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Injektion nur 2 % des injizierten Alkaloids), so geht aus diesen Versuchen hervor, dass das Cocain einer fast vollständigen Zersetzung im Tierkörper unterliegt. Dass dieser Prozess sehr rasch erfolgt, lehren die Versuche von Kohlhardt und von Fischer, denen zufolge bei subkutaner Injektion tödlicher Dosen in einen mit Esmarchschem Schlauch abgebundenen Schenkel keine Wirkungen ausbleiben, wenn die Abbindung nach 40—45 Min. gelöst wird. Auch ein anderer Versuch Fischers spricht für diese Annahme: Das Fleisch eines durch 0,75 g Cocain getöteten Kaninchens wurde von einem Hunde (6,7 kg) gefressen, ohne dass Vergiftungserscheinungen auftraten. Ob die Zersetzung des Cocains auf Fermentwirkung beruht oder ein anderer Prozess ist, ist mit Sicherheit noch nicht festgestellt. Wenigstens bestätigen mir die summarisch mitgeteilten Versuche von Wiechowski, der überlebenden Organen 80 % des zugefügten Alkaloids wiedergewann, zur Beantwortung dieser Frage nicht genügend.

Von Glasenap ist auf Grund mir im Original nicht bekannter Versuche behauptet worden, dass per os eingeführte Cocain werde in Form seines Spaltungsproduktes Ekgonin $C_9H_{15}NO_3$ wieder ausgeschieden. Vitali und in Selbstversuchen diese Angabe nicht bestätigen können, ebensowenig Wiechowski weder nach Cocainzufuhr, noch nach Fütterung mit Ekgonin. Der Nachweis im Harn ist allerdings mit grossen Schwierigkeiten verknüpft, da die Base sich nicht ausschütteln lässt und nur aus der Phosphorwolframsäurefällung durch ein ziemlich umständliches Verfahren isoliert werden kann. Es dürfte daher unmöglich sein, Milligramme sicher im Harn nachzuweisen. Man könnte auch an die Möglichkeit denken, dass das Ekgonin nicht un- verändert, sondern gepaart ausgeschieden würde.

Colchicin (Oxydicolchicin). Nach Jacobj verhalten sich Colchicin $C_{22}H_{25}NO_6$ und sein durch Einwirkung von Luft und Licht oder die oxydierten Eigenschaften der Gewebe entstehendes Oxydationsprodukt, das Oxydicolchicin, gegenüber Lösungsmitteln und Reagenzien vollständig gleich. Daher ist nicht zu entscheiden, ob die vorliegenden Angaben über die Ausscheidung im Harn sich auf das unveränderte Alkaloid oder sein Oxydationsprodukt, das ja übrigens in den käuflichen Colchiciupräparaten immer vorhanden ist, beziehen. Den Übergang in den Harn hat Speyer zuerst an Katzen nachgewiesen. Mainet und Combemale haben diese Angabe bestätigt und angegeben, dass die Ausscheidung sehr langsam erfolge. Laborde und Houdé wollen Colchicin im Harn eines Gichtkranken nach der Einnahme von nur 5 mg wiedergefunden haben.

Das Alkaloid lässt sich mit Chloroform aus saurer Lösung ausschütteln und im Verdampfungsrückstand durch charakteristische Reaktionen mit konzentrierter Schwefelsäure (intensive Gelbfärbung) und Erdmanns Reaktion (Blaufärbung) nachweisen. Völlig beweisend für die Anwesenheit von Colchicin und Oxydicolchicin sind diese Reaktionen jedoch keineswegs.

Coniin $C_8H_{17}N$ (2-Propylpiperidin). Über die Ausscheidung von Coniin und veränderten Coniinen im Harn liegen nur einige ältere Angaben vor. Zalewski konnte in der Petrolätherausschüttelung des ammoniakalischen Harns von sechs Versuchen mit Coniinsalzen nur einmal die Anwesenheit des Alkaloids durch den Geruch und Darstellung des kristallinischen Chlorhydrats nachweisen, während in den anderen Fällen nur positive Reaktionen mit allgemeinen Fällungsreagenzien das Vorhandensein eines Alkaloids anzeigten. v. Schröder fand Coniin im Urin nach dem Versetzen mit Ätzkali einfach auf Coniingenieße prüfte, gibt an, bei Kaninchen nach Einfuhr von 2 und 4 g Extr. Coniini Geruch stets wahrgenommen zu haben.

Curarin. Dass der wirksame Bestandteil des Curares im Harn wieder erscheint, ist zuerst von Bidder an Fröschen sehr instruktiv gezeigt worden, indem er mit dem Harn eines curarisierten Frosches die typischen Vergiftungserscheinungen bei einem zweiten Frosche hervorrief, dessen Lähmung wieder ein drittes Tier vergiftete. Sogar die Übertragung auf einen vierten Frosch erwies sich als wirksam. Die von Bidder ausgesprochene Vermutung, dass das Gift durch die Nieren vollständig aus dem Organismus entfernt werde, ohne einer Veränderung in den Geweben zu unterliegen, hat Jakabházy durch exakte Versuche mit reinem Curarin, allerdings auch nur bei Kaltblütern, bestätigt, indem er zeigte, dass der Harn von Fröschen, die der Normaldosis (0,00028 mg Curarinchlorid pro Gramm Körpergewicht) vergiftet waren, bei gleich schweren Tieren eine vollständige Lähmung hervorrief.

Bei Warmblütern hat Koch nach interner und subkutaner Einverleibung das Alkaloid im Harn gefunden, im ersteren Falle 3—4 Tage lang. Die physiologische Nachweis zeigte sich dabei dem chemischen Nachweis (B

und dann Rotfärbung mit konzentrierter Schwefelsäure und Kaliumbichromat) mit überlegen.

Cytisin $C_{11}H_{14}N_2O$. Dessen Übergang in den Harn hat Marmé bei Mäusen und Kaninchen sowohl durch Darstellung des Alkaloids wie durch die pharmakologische Prüfung bewiesen. Nach Radziwillowicz geht die Ausscheidung rasch vor sich; bereits nach 15 Minuten ist Cytisin im Harn nachweisbar.

Eserin (Physostigmin) $C_{15}H_{21}N_3O_2$. Pander konnte das Alkaloid im Harn vergifteter Katzen nicht nachweisen. Eber gibt an, dass das Physostigmin im Organismus in einen physiologisch unwirksamen Körper, „inaktives Physostigmin“, umgewandelt werde. Beide Angaben sind durch Schweder widerlegt worden, der durch physiologische (am Katzenauge) und Farbenreaktionen das unveränderte Alkaloid im Harn nachwies. Physostigmin geht aus dem ammoniakalischen Harn in Chloroform über. Im Chloroformrückstand wird es durch die Physostigminblaureaktion nachgewiesen: Beim Einampfen mit überschüssigem Ammon hinterbleibt ein blaugefärbter Rückstand, der in Alkohol mit blauer Farbe löslich ist. Auf Säurezusatz färbt sich die Lösung rot und fluoresziert. Die spektroskopische Untersuchung der sauren Lösung ergibt einen Streifen im Rot, die der roten Lösung einen Streifen im Gelb.

Das Eseridin hat Schweder ebenfalls im Harn nachgewiesen.

Hydrastis-Alkaloide. Den Übergang des Hydrastins $C_{21}H_{21}NO_6$ in den Harn haben Hirschhausen und Marfori gezeigt, letzterer auch durch die pharmakologische Prüfung. Auch für sein basisches Spaltungsprodukt, das Hydrastinin $C_{11}H_{13}NO_3$, sind die Nieren das Hauptabscheidungsorgan (v. Bunge, Voigt). Schon die starke Fluoreszenz des Harns verrät seinen Gehalt an Hydrastinin. Hydrastin lässt sich dem Harn mit Chloroform entziehen, Hydrastinin durch Äther nach Zusatz von Natronlauge. Bezüglich des Berberins $C_{20}H_{17}NO_4$ wird von Schurinoff ebenfalls der Übergang in den Harn behauptet. Indessen konnten Berg und Hirschhausen bei Selbstversuchen und an Tieren weder nach Eingabe per os noch nach subkutaner Applikation das Alkaloid jemals im Harn auffinden, dagegen jedesmal im Darminhalt und bei Subkutananwendung auch in der Galle. Ähnlich verhält sich das dem Berberin chemisch sehr nahe stehende Canadin $C_{20}H_{21}NO_4$ (Tetrahydroberberin), das v. Bunge bei allen seinen Versuchen nach Dosen von 0,3—2,5 per os, subkutan und intravenös appliziert im Harn nicht wiederfinden konnte. Es wird ebenso wie Berberin aus dem Darm ausgeschieden.

Lupinen-Alkaloide. Nach Löwenthal wird Lupinin $C_{31}H_{40}N_2O_2$ von Kaninchen ganz oder zum Teil unverändert durch die Nieren eliminiert und kann dem mit Kaliumkarbonat versetzten Harn durch Äther

entzogen werden. Bei Versuchen mit dem stark giftigen Lupinidin $C_8H_{15}N$ konnten zum Nachweis genügende Harnmengen nicht erhalten werden.

Opium-Alkaloide. Morphin $C_{17}H_{19}NO_8$. Durch Tauber und später durch Faust ist für den Hund der Beweis geführt worden, dass ein grosser Bruchteil des subkutan eingeführten Alkaloids (40—60 %) mit den Fäces den Organismus verlässt. Neumann und Totze haben zwar für das Kaninchen ein gleiches Verhalten nicht feststellen können, sie fanden nur qualitativ nachweisbare Mengen im Kot wieder. Es muss vorläufig dahingestellt bleiben, ob diese Differenz nach Neumann durch die eine Wiederresorption des ausgeschiedenen Morphins begünstigende grössere Länge des Kaninchendarms oder durch die dort in grösserem Masse stattfindenden bakteriellen Prozesse zu erklären ist, die zu einer Zersetzung des Alkaloids führen. Für den menschlichen Organismus liegen zwar quantitative Bestimmungen nicht vor, aber doch eine gelegentliche Beobachtung¹⁾, die für ein dem Hunde ähnliches Verhalten spricht. Vogt hat in den Fäces eines Patienten, der seit Jahren täglich 1,3 g Morphin in Lösung per os, und ausserdem aller zwei Tage 2 g subkutan einführte, quantitativ bestimmbare Morphinmengen nachweisen können.

Demnach scheint es, als ob die Nieren als Eliminationsorgane des Morphins eine untergeordnete Rolle spielen, und die seinerzeit lebhaft geführte Diskussion, ob das Alkaloid im Harn ausgeschieden wird oder nicht, hat heutzutage wesentlich historisches Interesse. Nach den vorliegenden positiven Angaben bei Menschen und Tieren (Kauzmann, Eliassow, Marmé, Schneider, Stolnikow, Neumann, Marquis, Autenrieth, Faust, Totze) lässt sich Morphin mit Sicherheit im Harn nachweisen. Die negativen Befunde (Landsberg, Donath, Vogt u. a.) ändern daran nichts und beweisen nur, dass es auch bei Anwendung guter Methoden eines sehr geübten und sorgfältigen Arbeiters bedarf, um die kleinen im Harn vorhandenen Morphinmengen nachzuweisen. Denn es handelt sich, wie aus allen diesen Untersuchungen hervorgeht, um Spuren, hinreichend, um mit den so empfindlichen Farbenreaktionen (nach Fröhde, Husemann, mit Eisenchlorid) die Anwesenheit des Alkaloids darzutun. Kristallinisch ist das Morphin aus Harn nur in den seltensten Fällen erhalten worden (Marmé, Schneider, Landsberg in einem Falle), aber auch bei Zufuhr von grossen Dosen, z. B. bei dem von Schneider untersuchten Morphinisten nach täglich 0,48 g Morphinchlorhydrat, war die Quantität des ausgeschiedenen Morphins eine „sehr geringe“. Marquis und Totze haben durch Titration mit Mayers Reagens, eine Methode, die bei so kleinen Morphinmengen nur Annäherungswerte liefern kann, die aus dem Harn isolierte Menge zu bestimmen versucht.

¹⁾ Der bei Tauber und Faust zitierte zweite Fall von Jaques ist, wie die Einsichtnahme des Originals lehrt, mit der Vogtschen Beobachtung identisch.

Ersterer fand in den Nachtharnen einer Morphinistin (täglich 1,2—1,35 g Subcutan) einmal 0,0011, ein anderes Mal 0,007 g Morphin. Katzen, denen 0,06 g intravenös injiziert wurde, schieden nach 2 und 2½ Stunden ca. 0,002 resp. 0,003 g im Harn aus. Das sind alles im Vergleich zur Einfuhr sehr geringe Mengen.

Die Frage einer Umwandlung des Morphins im Organismus ist infolge der spärlichen Ausfuhr im Harn schon frühzeitig diskutiert worden. Man kann an die Paarung mit Schwefelsäure denken. In der Tat haben Eliassow und Stolnikow eine unverkennbare Vermehrung der gebundenen Schwefelsäuren nach Morphinzufuhr beim Hunde gesehen. Dass es sich hierbei in der That um eine Ausscheidung von Morphinschwefelsäure handelt, hat letzterer Autor durch sehr exakte Versuche gezeigt. Vielmehr handelt es sich offenbar um Ätherschwefelsäuren, deren Paarling als ein Umwandlungsprodukt des Morphins anzusehen ist. Auch das Auftreten von Glykuronsäure im Harn nach Morphinzufuhr ist beobachtet worden (Musculus und Mering, Sundvik, P. Mayer [367]). Zwar konnte die Verbindung bisher nicht isoliert werden, doch ist sie durch die Reaktionen, Linksdrehung und Darstellung der Glykuronsäure-Phenylhydrazinverbindung nach der hydrolytischen Spaltung (P. Mayer) nachgewiesen. Ob der Paarling der Glykuronsäure wirklich Morphin ist oder nur ein Zersetzungsprodukt, wissen wir nicht. Für die erstere Annahme spricht vorläufig eine Beobachtung Stolnikows, dass in Morphinharnen nach vorherigem Digerieren mit Salzsäure die Morphinreaktionen stärker auftreten, als beim direkt untersuchten Harn. Ferner hat Marquis angegeben, dass man im Blute und in der Milz morphinvergifteter Tiere mit den gewöhnlichen Methoden „gepaartes Morphin“ isolieren könne, was die gewöhnlichen Farbenreaktionen nicht zeigt, wohl aber, wenn es mit Salzsäure behandelt ist.

Schliesslich liegen noch andere Angaben über das Auftreten eines Umwandlungsproduktes des Morphins im Harn vor. Eliassow isolierte nach kleineren Dosen Morphin aus Hunde- und Kaninchenharn mit den gewöhnlichen Methoden eine Base, die sich gegen die Morphinreagenzien abweichend verhielt (Grünblaufärbung mit Husemanns und Fröhdes Reagens). Einen ähnlich reagierenden Körper fand Marmé in Lunge, Leber und Darm nach Injektion nicht tödlicher Dosen von Morphin, den er für Oxydimorphin $C_{14}H_{16}N_2O_6$ (Dehydromorphin) hielt. Obwohl Donath zeigte, dass Oxydimorphin gar nicht die Reaktionen aufweist, die die von Marmé aufgefundene Substanz besitzt, ist die Anschauung, dass Oxydimorphin im Organismus gebildet werde und als solches im Harn erscheine, wiederholt geäussert worden (Lamal). Marquis hat sie von neuem widerlegt, indem er aus Leber und Nieren, aber nicht aus Harn, einen ähnlich reagierenden Körper wie Eliassows und Marmés Substanz erhielt, der aber nicht Oxydimorphin war und den er als „umgewandeltes Morphin“ bezeichnet.

Für den Nachweis des Morphins im Harn hat Autenrieth folgendes Verfahren angegeben, das bei der Untersuchung von Morphinisten-Harn mehrfach mit Erfolg benutzt wurde. Der mit Weinsäure stark angesäuerte Harn wird eingedampft und mit absolutem Alkohol ausgekocht. Der Wasser aufgenommene Alkoholrückstand wird bei saurer Reaktion, wie nach Zusatz von Natronlauge mehrmals mit Äther ausgezogen. Dann wird die Flüssigkeit ammoniakalisch gemacht (Ammoniumchlorid) und mit siedendem Chloroform extrahiert, dessen Eindampfrückstand mit Fröhde's Pellagris, Husemanns und Marquis Reagens geprüft wird. Marquis zieht Essigäther als Extraktionsmittel des Morphins vor.

Hinsichtlich des Codeins $C_{18}H_{21}NO_3$ zog Schmemmann zwar aus seinen Tierversuchen den Schluss, dass es bei nicht letal verlaufenden Vergiftungen unzweifelhaft durch den Harn eliminiert werde, aber es ist ihm nur ein einziges Mal gelungen, in dem Benzolauszug eines Harns unzweideutige spezifische Farbenreaktionen zu erhalten. Neumann konnte bei Kaninchen eingeführtes Codein überhaupt nicht im Harn wiederfinden. Erst die Untersuchungen Taubers gab uns Kenntnis von der Codeinausscheidung im Harn eine sichere Grundlage. In dem Harn eines Hundes, der innerhalb von fünf Tagen 1,6 Cod. phosphor. subkutan erhalten hatte, fanden sich in dieser Zeit 86,2% des injizierten Alkaloids wieder, das durch Kristallform, die spezifischen Reaktionen und den Schmelzpunkt identifiziert wurde. Da sich in den während des Versuchs entleerten Fäces noch 11,2% des Codeins wiederfinden liess, so findet eine Zerstörung oder Umwandlung im Organismus augenscheinlich nicht statt. Der Versuch Taubers ist später von Bouma in grösserem Umfange wiederholt worden, um festzustellen, ob bei fortgesetzter Einverleibung der Organismus die Fähigkeit erlangt, das Alkaloid zu zerstören. Auch bei diesen Untersuchungen ergab sich, dass immer der grösste Teil (71 bis 82%) im Harn ausgeschieden wurde, nur ein kleiner Teil (etwa 7%) fand sich in den Fäces. Das Codein verhält sich also wesentlich anders als das Morphin.

Die von den beiden Autoren benutzte Methode des Nachweises besteht darin, dass der mit Schwefelsäure angesäuerte Harn zur Sirupskonsistenz eingedampft und mit Alkohol (95%) behandelt wird. Der Verdampfungsrückstand des alkoholischen Filtrats wird mit Wasser behandelt, filtriert, zunächst behufs Reinigung bei saurer, dann bei alkalischer Reaktion (Ammoniak) mit Äther und schliesslich zur Gewinnung der letzten Codeinreste mit Benzol geschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen Ätherbenzolauszüge hinterlassen bei Abdestillieren das Alkaloid, das aus wasserfreiem Äther umkristallisiert wird. Codein färbt sich beim Erwärmen mit konzentrierter Schwefelsäure blau, schneller wenn zugleich etwas Eisenchlorid oder Salpetersäure zugegen ist.

Quaternäre Morphin- und Codeinbasen sind in Form der Brommethyllate ($C_{18}H_{22}NO_3Br$ und $C_{19}H_{24}NO_3Br$) von Wörner untersucht

erscheinen beide rasch und reichlich im Harn. Der Nachweis geschah durch Fällung mit Kaliumquecksilber- oder Kaliumwismutjodid, Zerlegen der Niederschläge mit Schwefelwasserstoff, Ausschütteln des mit Soda alkalisierten Nitrats mit Amyl- oder Isobutylalkohol und Prüfung des Verdunstungsrückstandes durch Farbenreaktionen. Quantitative Bestimmungen wurden nicht ausgeführt.

Pilocarpin $C_{11}H_{16}N_2O_3$ soll nach Curci teils als solches, teils als Pilocarpinsäure $C_{11}H_{16}N_2O_3$ ausgeschieden werden.

Strychnos-Alkaloide. Im Gegensatz zu älteren Angaben ist durch eine Reihe neuerer Untersuchungen (Masing, Kratter, Mann, Plugge, Rautenfeld, Ipsen) sowohl an Tieren wie Menschen übereinstimmend festgestellt worden, dass unverändertes Strychnin $C_{21}H_{22}N_2O_2$ im Harn zur Ausscheidung gelangt. Die Identifizierung des isolierten Alkaloids ist nicht bloss durch Farbenreaktionen, sondern auch durch kristallographische Untersuchung und den Tierversuch geschehen, so dass keine Zweifel an der Tatsache erlaubt sind. In einigen untergeordneten Fragen besteht allerdings noch Uneinigkeit unter den Autoren. Zunächst über den Beginn und das Ende der Ausscheidung. Dragendorff und Masing sind auf Grund ihrer Versuche bei Hunden der Meinung, dass namentlich nach grösseren Gaben die Ausscheidung des Alkaloids nicht sofort, sondern erst nach einigen Stunden beginnt. Kratter kam dagegen durch Versuche an Menschen, die medizinale Dosen Strychnin erhielten, zu dem Ergebnis, dass die Ausscheidung mit Sicherheit schon in der ersten Stunde der Aufnahme beginnt. Mann, Rautenfeld und Plugge haben dies bestätigt und nach Gaben von 1 bis 2 mg innerhalb von $\frac{1}{2}$ –2 Stunden positive Reaktion erhalten. Zuletzt hat auch Ipsen gezeigt, dass bei Tieren nach tödlichen Dosen schon in sehr kurzer Zeit (2–5 Minuten) Strychnin in nachweisbarer Menge im Harn erscheint.

Hinsichtlich der Dauer der Ausscheidung geben Kratter und Mann an, dass sie in verhältnismässig kurzer Zeit — höchstwahrscheinlich in wenigen Stunden — beendet sei. Dagegen hat v. Rautenfeld bei zwei Patienten, die an zwei Tagen im ganzen 5 mg erhalten hatten, nach sechs Tagen noch Strychnin im Harn nachweisen können, und Plugge fand nach einer innerlichen Gabe von 3 mg den Harn sogar acht Tage lang strychninhaltig, so dass am siebenten Tage noch der Tierversuch positiv ausfiel, während am achten Tage nur die chemische Reaktion gelang. Die langsame Ausscheidung des Alkaloids stimmt mit den klinischen Erfahrungen über seine kumulative Wirkung gut zusammen.

Die Mehrzahl der Autoren nimmt an, dass eine Zersetzung oder Veränderung des Strychnins im Tierkörper nicht stattfindet. Die auf Grund theoretischer Spekulationen von Plugge behauptete Oxydation zu Strychninsäure haben weder v. Rautenfeld und Ipsen, noch Plugge selbst durch den Versuch bestätigen können. Quantitative Bestimmungen der Aus-

scheidung im Harn sind bei den kleinen Mengen, um die es sich handelt, schwierig auszuführen und mit Fehlern behaftet. v. Rautenfeld hat eine derartige Untersuchung vorgenommen und fand von 16 mg, die per os eingeführt waren, im Harn 6,1 mg = 38% wieder. Kobert (267) erwähnt, ohne nähere Angaben über die Methodik der Bestimmung zu machen, Versuche an Hunden, bei denen sich in Harn, Blut und Spülflüssigkeit 50—75% des unveränderten Giftes vorfand. Der Rest soll in Leber, Gehirn, Rückenmark, Milz und Nieren enthalten sein. Kobert ist also ebenfalls der Ansicht, dass eine Zerstörung des Strychnins nicht stattfindet.

Zum Nachweis des Strychnins im Harn scheint mir die von Ipsen benutzte Methode am empfehlenswertesten zu sein. Der mit Weinsäure angesäuerte Harn wird zur Sirupkonsistenz verdunstet, der Rückstand mit absolutem Alkohol digeriert, nach 24stündigem Stehen filtriert, der Alkohol verjagt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und filtriert. Die noch etwas eingeeengte Lösung wird zunächst bei saurer Reaktion, dann nach Übersättigen mit Ammoniak mehrmals intensiv mit Chloroform geschüttelt. Der nach dem Verdunsten des Chloroforms bleibende Rückstand wird mit sehr verdünnter Schwefelsäure (1:1000) gelinde erwärmt, das Filtrat mit Ammoniak neutralisiert und in gleicher Weise mit Chloroform geschüttelt. Dies Verfahren wird mehrmals wiederholt. Schliesslich wird der Rückstand in möglichst wenig Schwefelsäurewasser gelöst und der Kristallisation überlassen. Zum chemischen Nachweis benutzt man die bekannte Farbenreaktion mit konzentrierter Schwefelsäure und einem Kaliumbichromatsplitter. Zur physiologischen Prüfung empfiehlt Ipsen weisse Mäuse an Stelle der eine wechselnde Empfindlichkeit zeigenden Frösche.

Strychninbrommethylat $C_{21}H_{22}N_2O_2 \cdot CH_3Br$ wird ebenfalls durch die Nieren eliminiert, wie aus der spezifisch lähmenden Wirkung des Harns damit vergifteter Frösche ersichtlich wird (Rosenfeld).

Über die Ausscheidung des Brucins $C_{28}H_{28}N_2O_4$ liegt nur die aus dem Dragendorffschen Laboratorium stammende Arbeit Panders vor, der das Alkaloid wohl in den Nieren, nicht aber im Harn nachweisen konnte. Da in allen Versuchen die Tiere spätestens nach 30 Minuten starben, so darf dem negativen Ergebnis kein grosses Gewicht beigelegt werden.

Veratrin (käufliches). Bereits Prévost hat durch den physiologischen Versuch am Frosch festgestellt, dass der Harn mit Veratrin vergifteter Hunde die Wirkungen des Alkaloids zeigt. Auf chemischem Wege ist von Masing die Ausscheidung im Harn bei Katzen gezeigt worden, indem er dem alkalisch gemachten Harn mit Benzol das Alkaloid entzog und im Rückstand durch Erwärmen mit rauchender Salzsäure die charakteristische Rotfärbung erhielt. Auf kolorimetrischem Wege wurde bestimmt, dass nach Eingabe von 0,05 Veratrin 1 mg ausgeschieden worden war.

Xanthinbasen werden im folgenden Abschnitt behandelt.

26. Purinbasen.

Der in der Einleitung gemachten Abgrenzung folgend, bespreche ich nur die pharmakologisch bedeutsamen Homologen des Xanthin und erweise hinsichtlich der übrigen auf die Abhandlung Wieners im 1. Jahrgang dieser Ergebnisse.

Koffein, 1, 3, 7-Trimethyl-2, 6-Dioxypurin $C_8H_{10}N_4O_2$. Von den älteren Untersuchungen abgesehen, die mit unzureichenden Methoden und auf Grund einzelner Versuche zu widersprechenden Resultaten gelangt sind, haben in grösseren Versuchsreihen an Menschen und Tieren zuerst Schneider qualitativ, dann Rost mit guter quantitativer Methode nachgewiesen, dass von der eingeführten Base nur ein Bruchteil im Harn ausgeschieden wird. Letzterer fand bei Kaninchen nach 0,2 g im Maximum 0,25%, bei Katzen nach 0,15 g höchstens 2,4%, und bei Hunden nach 0,4 g 2,5% wieder. Auffallenderweise schieden die Hunde nach 0,1 g relativ sehr, nämlich 7,8 und 8,1% aus. Bei den Selbstversuchen war das Koffein nach Gaben von 0,25 gerade qualitativ nachzuweisen, nach 0,5 wurden 0,45 und 0,6% aus dem Harn wiedererhalten. Dieser Befund stimmt mit Schneiders Angaben ziemlich überein, der bei Gaben von 0,2—0,3 g keine, nach 0,5 deutliche Reaktionen erhielt. Nach dieser Gabe fiel der Nachweis nach drei Stunden schwach, nach sechs Stunden deutlich aus. Im Harn der ersten bis zwölften Stunde war kein Koffein mehr nachweisbar. Schneider macht dann noch die interessante Angabe, dass bei durch Biertrinken gesteigerter Diurese auch bei geringeren Dosen (0,2—0,3) unzersetztes Koffein im Harn fände. Rost hat das leider nicht nachgeprüft, aber auch aus seinen Versuchen geht der Einfluss der durch Koffein eintretenden Diurese auf die Ausscheidung deutlich hervor, und die Kaninchen, bei denen die diuretische Wirkung am stärksten hervortrat, zeigten die grösste Koffeinausscheidung im Harn.

Die Frage, wie das Koffein im Organismus verändert wird, wird durch die Versuche von Albanese, Bondzyński und Gottlieb und besonders von Krüger dahin beantwortet, dass zunächst eine Methylabspaltung stattfindet. Merkwürdigerweise verhalten sich die drei Methylgruppen des Koffeinmoleküls im Organismus des Hundes anders als in dem des Kaninchens. Im Hunde vollzieht sich der Abbau des Koffeins in der Weise, dass zuerst die 7-Methylgruppe, dann die 1-Methylgruppe abgespalten wird, während die 3-Methylgruppe den oxydierenden Einwirkungen den grössten Widerstand entsetzt. Demnach finden sich als wesentliche Umsetzungsprodukte im Harn 1,3-Dimethyl-2,6-Dioxypurin (Theophyllin) $C_7H_8N_4O_2$ und 3-Methyl-2,6-Dioxypurin $C_6H_6N_4O_2$. Daneben lassen sich in geringeren Mengen auch noch die beiden anderen Dimethyldioxypurine, Paraxanthin (1,7-Dimethyl-2,6-Dioxypurin) und Theobromin (3,7-Dimethyl-2,6-Dioxypurin) nachweisen.

Beim Kaninchen zeigt sich dagegen die 3-Methylgruppe als am wenigsten widerständig, und es entsteht daher bei der Oxydation zunächst 1,7-Dimethyl-2,6-Dioxypurin (Paraxanthin) und weiterhin 1-Methyl- und 7-Methyl-2,6-Dioxypurin, die sich alle drei im Harn finden. Es scheint, als ob die 1- und die 7-Methylgruppe für den Kaninchenorganismus gleich wenig angreifbar seien.

Welche Abbauprodukte im menschlichen Harn auftreten, lässt sich bis jetzt noch nicht sagen, wohl aber kann man sich eine Vorstellung davon machen, wieviel des eingegebenen Koffeins in Form niederer Homologen des Xanthins, also fällbar durch Kupferoxydulsalze, ausgeschieden wird. Albanese, Krüger und Schmidt haben gefunden, dass je nach der eingeführten Koffeinsteinmenge 10–33 % des Koffeinstickstoffs in dieser Form ausgeschieden wird, und zwar um so weniger, je höher die Koffeinsteinmenge ist.

Nach Schneider erscheint das Theobromin (3,7-Dimethyl-2,6-Dioxypurin) $C_7H_8N_4O_2$ nach Gaben von weniger als 0,3 g beim Menschen nicht als solches im Harn, sondern ist erst nach grösseren Dosen nachweisbar. Die Ausscheidung beginnt in den ersten Stunden nach der Einnahme, erreicht in der dritten bis neunten Stunde ihren Höhepunkt und ist frühestens nach 36 Stunden beendet. In quantitativer Hinsicht ist folgendes bekannt: Kaninchen scheiden von 0,5 g Theobromin in zwei Tagen etwa 25 % aus, Hunde nach 1,0 g 23–31,8, der Mensch von 1,5 g in 24 Stunden 20,7 % (Rost). Die mit Diuretin angestellten Versuche hatten ungefähr das gleiche Resultat. Es zeigt sich also, dass anscheinend das Theobromin in geringerem Grade im Organismus verändert wird als Koffein. Besonders auffallend ist die Differenz beim Hunde und beim Menschen. Zwar sind die Versuche deshalb nicht direkt vergleichbar, weil die dargereichten Theobrominmengen $2\frac{1}{2}$ –3 mal höher als die Koffeingaben sind. Wahrscheinlich begünstigt die erzeugte Diurese die unveränderte Ausscheidung. Hierfür spricht wieder die Beobachtung Schneiders, dass bei durch Biergenuss gesteigerter Diurese Theobromin schon nach Einnahme von 0,2 g im Harn sich nachweisen lässt.

Auch das Theobromin unterliegt im Organismus einer Methylabspaltung (Albanese, Bondzynski und Gottlieb) und zwar bilden sich, wie Krüger und Schmidt festgestellt haben, unter Beseitigung je einer Methylgruppe beide möglichen Monomethyldioxypurine, 3- und 7-Methylxanthin, die neben unverändertem Theobromin im Harn erscheinen. Die oben erwähnte verschiedene Resistenz der Methylgruppen im Hunde- und Kaninchenorganismus zeigt sich deutlich bei Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse, in denen die Abbauprodukte im Harn auftreten. Der Hund scheidet von den beiden Monomethylxanthinen das 3-Methylxanthin in grösserer Menge aus, während beim Kaninchen das 7-Methylxanthin bedeutend überwiegt.

Bei dieser Base haben Krüger und Schmidt am Menschen ebenfalls die Umwandlung in niedere Homologe des Xanthins studiert. Diese ist viel

eblicher als beim Koffein, denn nicht weniger als 47 % des Theobrominstoffs erscheint im Harn als Monomethylverbindung.

Theophyllin (1, 3-Dimethyl-2, 6-Dioxypurin) $C_7H_8N_4O_2$. Nach den Erfahrungen mit Koffein und Theobromin gewonnenen Erfahrungen liess sich das Verhalten des Theophyllins, dessen Natriumverbindung unter dem Namen Theocin als Diuretikum verwendet wird, voraussagen. Je nach der zum Experiment verwendeten Tierart muss als wesentliches Umsetzungsprodukt 1- oder 3-Methylxanthin auftreten. Krüger und Schmidt haben am Hunde feststellen können, dass das Schicksal der Base sich der Voraussage entsprechend gestaltete. Von 17,7 % des als Natriumverbindung eingeführten Theophyllins erscheinen 17,7 % unverändert und 17,9 % als 3-Methylxanthin im Urin.

27. Basen mit 1 Atom Stickstoff.

Eingeführtes Piperidin $C_5H_{11}N$ lässt sich nach Hildebrandt (187) bei Kaninchen unverändert im Harn nachweisen, d. h. es kann durch Destillation des alkalisch gemachten Harns erhalten werden. α -Methylpiperidin (α -Pipicolin) $C_6H_{10}N(CH_3)$ wird zu α -Piperidinkarbonsäure oxydiert, die als solche, zum grössten Teil aber als Glykokollverbindung ausgeschieden wird. 2-Propylpiperidin (Coniin) ist unter den Alkaloiden zerbrochen.

Hildebrandt (187, 195) hat ferner eine Anzahl von mittelst Formaldehyd hergestellten Kondensationsprodukten von Phenolen mit Piperidin auf ihr Verhalten im Stoffwechsel untersucht. p-Thymotinpiperidid $C_{16}H_{25}NO$ wird im Organismus des Kaninchens in eine neutral reagierende Verbindung $C_{16}H_{25}NO_7$ über, die sich leicht in Glykuronsäure und ein methyliertes Thymotinpiperidid $C_{17}H_{27}NO$ spalten liess. Beim Hunde wurden weder die unveränderte Base noch das gepaarte Produkt im Harn gefunden. Thymol- α -holpiperidid $C_{17}H_{25}NO$ wurde beim Kaninchen ebenfalls als neutrale Glykuronsäureverbindung $C_{23}H_{31}NO_8$ im Harn ausgeschieden, die bei der Hydrolyse o-Thymotinpiperidid $C_{16}H_{25}NO$ lieferte. Dieses verhält sich bei der Verfütterung ganz ähnlich der p-Verbindung, wird methyliert und mit Glykuronsäure gepaart. Versuche mit dem Piperidid des p-Kresols und α -Methylpiperididen des Thymols und Carvakrols ergaben beim Kaninchen dasselbe Verhalten, während die entsprechende Naphtolverbindung nur methyliert, aber nicht methyliert ausgeschieden wird.

Pyrrol C_4H_5N erscheint nach Ginzberg bei Hunden und Kaninchen zum Teil unverändert im Harn. Beim Kochen des Harns gaben die Dämpfe die Fichtenspanreaktion. Beim Stehen an der Luft und beim Erhitzen mit Salzsäure färbt der Harn sich dunkel. Nach Verabreichung grösserer Pyrrolmengen war bei Hunden eine Vermehrung der Ätherschwefelsäuren wahrzunehmen. Die α -Karbopyrrolsäure C_4H_4NCOOH wird von Kaninchen unverändert ausgeschieden (Ginzberg). Über das Verhalten des Jodols

(Tetrajodpyrrol C_4J_4NH) bei innerlicher Darreichung liegen Versuche nicht vor. Bei äusserlicher Applikation fand Quaedvlieg Jodide und Jodate im Harn.

Das Pyridin C_5H_5N , als Acetat verabreicht, unterliegt, wie His zuerst fand und R. Cohn später bestätigte, im Organismus von Hunden einer merkwürdigen Umwandlung. Es erscheint im Harn als Methylpyridylammoniumbase $C_5H_5N(CH_3)OH$. Freies Pyridin konnte His im Harndestillat nicht nachweisen. Cohn macht in dieser Hinsicht keine Angaben. Dagegen gibt Oechsner de Coninck an, nach interner Applikation von Pyridinchlorhydrat oder der freien Base, sowie nach Inhalation von Pyridindämpfen es unverändert im Harn gefunden zu haben.

Von höheren Homologen des Pyridins ist nur das α -Pikolin $C_5H_4(CH_3)N$ untersucht worden. Nach Verfütterung an Kaninchen wird ein Teil unverändert ausgeschieden, denn der Urin zeigt den Geruch der Base. Ein anderer Teil wird zu Pyridinkarbonsäure C_5H_4NCOOH oxydiert, die mit Glykokoll gepaart als α -Pyridinursäure im Harn enthalten war (R. Cohn [90]). Nach Verfütterung von 12 g Pikolin konnten ca. 6 g der Säure gewonnen werden.

Komenaminsäure (Dioxypikolinkarbonsäure $(OH)_2C_5H_2NCOOH$) erscheint bei Hunden zum kleinen Teil unverändert im Harn wieder. Die Hauptmenge scheint zerstört zu werden (Tuschnow-Philippoff).

Chinolin C_9H_7N konnte von Donath nach Gaben von 1–1,5 g des Tartrats im Harn von Menschen nicht aufgefunden werden. Für die ausgesprochene Vermutung, dass es als Pyridinkarbonsäure ausgeschieden werde, ist der Autor den Beweis schuldig geblieben. Brieger fand ebenfalls kein Chinolin nach Einfuhr des weinsauren Salzes. Dagegen beobachtete er im Harn in reichlicher Menge eine Substanz, die durch Brom gefällt wird. Chinolinharn, mit Salzsäure gekocht, gab an Äther einen roten Farbstoff ab. Diese Beobachtungen sprechen dafür, dass das Chinolin zwar verändert, aber nicht vollständig zerstört wird. Vielleicht wird ein Oxydationsprodukt mit Schwefelsäure gepaart ausgeschieden, wofür ein von Rost am Hunde angestellter Versuch zu sprechen scheint.

Dass der Chinolinring ziemlich leicht im Organismus angegriffen wird, lässt sich auch aus den Angaben Cohns über das Verhalten von drei Methylchinolinen $C_9H_6(CH_3)N$ entnehmen. Chinaldin und o-Methylchinolin sollen beim Hund und Kaninchen einer vollständigen Zerstörung anheimfallen, während vom eingegebenen p-Methylchinolin nur etwa 7% dem Zerfall entgehen und als p-Chinolinkarbonsäure ausgeschieden werden.

Von den Oxychinolinen $OH.C_9H_6N$ sind ebenfalls drei untersucht worden. Sie verhalten sich sehr ähnlich den Phenolen. Die o-Verbindung erscheint im Harn zum Teil als gepaarte Schwefelsäure (Rost), zum Teil als Oxychinolinglykuronsäure $C_{15}H_{15}NO_7$, die von Brahm kristallinisch erhalten wurde. Ganz analoger Paarung unterliegt das im Pyridinkern hydroxylierte

postyryl, das bei stomachaler, nicht aber subkutaner Darreichung an Schwefelsäure und Glykuronsäure gebunden ausgeschieden wird. Nach Einführung von Kynurin (4-Oxychinolin) konnte aus dem Harn eine Säure erhalten werden, die sich wie eine gepaarte Glykuronsäure verhielt, bei der Spaltung Kynurin lieferte, aber noch Schwefel als gebundene Schwefelsäure enthielt (Fenyvezsy).

Nach Einfuhr von Kairin (α -Oxytetrahydroäthylchinolinchlorhydrat $C_9H_9N(C_2H_5)HCl$) findet eine vermehrte Ausscheidung von Ätherschwefelungen statt (Petri, Schmidt). v. Mering ist es gelungen, das Kaliumsalz der Kairinschwefelsäure $C_{11}H_{14}NOSO_3K$ zu isolieren, dessen Lösung mit Kaliumnitrat oder Eisenchlorid schön purpurrot gefärbt wird. Bei der Säurebehandlung wird unverändertes Kairin erhalten. Nach Petri soll die Kairinschwefelsäure bei Anwesenheit von Essigsäure und Hinzutropfen von Chloroformlösung eine fuchsinrote Färbung mit charakteristischem Absorptionsspektrum (Band zwischen D und F) zeigen. Durch Überschuss von Chlorkalk wird Entfärbung ein. Nach grossen Kairingaben wird der Harn linksdrehend reduziert nach dem Erwärmen mit Salzsäure Fehlingsche Lösung, wahrscheinlich infolge Anwesenheit einer gepaarten Glykuronsäure (v. Mering). Kairinharn ist häufig gelbgrün gefärbt und dunkelt beim Stehen an der Luft nach, was wohl darauf zurückzuführen ist, dass ein kleiner Teil der Kairins einer weitergehenden Oxydation unterliegt. Die Ausscheidungsprodukte von Kairin sind bereits $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Verabreichung im Urin nachweisbar. Die Ausscheidung dauert bis 36 Stunden (Maragliano).

Weniger gut sind wir über die Schicksale des Thallins (p-Oxychinolin-methyläther $CH_3OC_9H_{10}N$) unterrichtet. Der Harn zeigt nach Thallineinfuhr eine gelbgrüne bis braune Farbe und wird durch Eisenchlorid purpurrot (v. Jaksch) oder rotbraun (Pisenti) gefärbt. Diese Reaktion tritt 1 Stunde nach Verabreichung des Mittels auf und hält 24—48 Stunden an. Nach v. Jaksch wird ein kleiner Teil des Thallins unverändert im Harn ausgeschieden und lässt sich mit Äther ausschütteln. Blumenreich et al. in Tierversuchen nur nach grösseren Gaben geringe Mengen von unverändertem Thallin im Harn. Was aus der Hauptmenge wird, ob Ätherschwefelsäuren oder Glykuronsäuren im Harn auftreten, ist unbekannt.

Nach Einfuhr von Analgen (Acetyl- oder Benzoylderivat des o-Äthoxy-4-aminochinolins $C_2H_5OC_9H_6(NH_2)N$) erscheint der Harn rot gefärbt. Er verliert diese Farbe, die auf Sodazusatz verschwindet, der Anwesenheit des o-Amino-4-äthoxychinolins, das im Organismus aus dem Analgen abgespalten wird. Ein Teil der Base wird wahrscheinlich zerstört (Loebell und Vis, Maas).

Oxychinolinkarbonsäuren $OH.C_9H_5N.COOH$. Królikowski und Nencki fanden, dass bei Hunden die β -8-Oxychinolinkarbonsäure unverändert im Harn ausgeschieden wird. Eine erhebliche Bildung von Ätherschwefelungen war nicht nachweisbar. Das Methylderivat der entsprechenden Tetra-

hydroxychinolinkarbonsäure $\text{OH} \cdot \text{C}_9\text{H}_8\text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{COOH}$ geht bei Hunden Menschen ebenfalls in den Harn über. Daneben findet sich in kleiner Menge eine Säure $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_4$, die Królikowski und Nencki für eine Methoxydioxychinolinkarbonsäure $(\text{OH})_2\text{C}_9\text{H}_8\text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{COOH}$ halten, die im Organismus durch Oxydation entstanden ist. Ätherschwefelsäuren waren nicht vermehrt. Wahrscheinlich unterliegt auch die Tetrahydroorthoxychinolinkarbonsäure einer ähnlichen Umwandlung und wird zu Dioxydihydrosäure oxydiert.

Die Kynurensäure, 4-Oxychinolinkarbonsäure-(3) gehört, soweit der Hund in Betracht kommt, nicht zu den körperfremden Stoffen. Auf die Entstehung und Abstammung soll daher hier nicht eingegangen werden, sondern sie nur insofern Berücksichtigung finden, als es sich um die Ausscheidung derselben nach Zufuhr bei Versuchsobjekten handelt, bei denen sie normal nicht im Harn vorkommt. Wird Kynurensäure dem menschlichen Organismus per os zugeführt, so wird sie ganz (Solomin) oder fast ganz (Hauser) zersetzt, ohne dass im Harn Zersetzungsprodukte bisher nachgewiesen werden konnten. Erfolgt dagegen die Einführung subkutan, so erscheint sie nach Solomin zum grossen Teil unverändert im Harn. Beim Kaninchen hat zuerst Schmidt den Übergang von per os eingeführter Kynurensäure in den Harn nachgewiesen. Doch ergeben quantitative Bestimmungen, dass nur ein Teil wieder ausgeschieden erscheint (Solomin). Die Ausscheidungsgrösse zeigt bedeutende individuelle Schwankungen.

Schliesslich gehört in dieses Kapitel noch das Karbazol (Diphenylhydrazin) $(\text{C}_6\text{H}_4)_2:\text{NH}$, das nach den Untersuchungen Klingenbergs im Organismus

des Hundes zu einem Oxykarbazol $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{OH} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array} \text{NH}$ oxydiert wird und mit Schwefelsäure

gepaart zur Ausscheidung gelangt. Nicht ausgeschlossen ist, dass auch in geringem Masse eine Paarung mit Glykuronsäure stattfindet. Ähnliches

beobachtet man bei der Akridin $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{c} \text{CH} \\ | \\ \text{N} \end{array} \text{C}_6\text{H}_4$, das im Organismus des Kaninchens

zu einem Oxyakridon $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{c} \text{CO} \\ | \\ \text{NH} \end{array} \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{OH}$ (5-Keto-3-oxy-5,10-dihydroakridin) oxydiert wird, das, mit Schwefelsäure gepaart, vielleicht auch als Glykuronsäureverbindung im Harn sich findet (Fühner).

28. Basen mit 2 und 3 Atomen Stickstoff.

p-Phenylendiamin $\text{C}_6\text{H}_4(\text{NH}_2)_2$ soll einer Angabe von Rehns zufolge unverändert bei Mäusen durch die Nieren ausgeschieden werden. Über die Ausscheidung des homologen Toluylendiamins existieren trotz zahlreicher Tierexperimente, die mit dieser Base angestellt sind, keine Angaben.

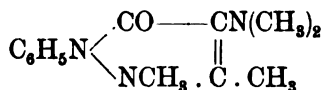
Auch Benzidin (p-Diaminobiphenyl ($C_6H_4NH_2$)₂) erscheint unverändert im Harn, wo es Klingenberg durch folgende Reaktion nachwies: Durch mit Bromwasser versetzten Harn hindurchfallende Tropfen von Schwefelstoffsäure färbten sich blau oder grün. Eine Vermehrung der Ätherschwefelsäuren liess sich nicht nachweisen.

Mit Phenylhydrazin $C_6H_5 \cdot NH \cdot NH_2$ hat G. Hoppe-Seyler einige pharmakologische Versuche an Kaninchen angestellt. Eines der Versuchstiere gibt an, dass der Harn, ohne optisch aktiv zu sein, alkalische Zinklösung stark reduziert habe und dass ziemlich viel Phenol vorhanden gewesen sei, ohne dass die Menge der Ätherschwefelsäuren abnorm gross war.

Antipyrin (Phenylmethylpyrazolon $C_6H_5N \begin{pmatrix} CO-CH \\ NCH_3 \cdot C \cdot CH_3 \end{pmatrix}$) wird im Harn nicht als solches ausgeschieden (Fr. Müller, Cahn), oder höchstens Spuren (Lawrow). Der Harn dreht links (Mercier), was von einer gebildeten Glykuronsäure herrührt, die Lawrow als Baryumdoppelsalz (mit Cl_2) aus dem Hundeharn isolieren konnte. Diese Säure ist wahrscheinlich entstanden durch Vereinigung von Glykuronsäure mit einem Oxyantipyrin. Dieses Oxydationsprodukt des Antipyrins ist bisher noch nicht isoliert worden. Wahrscheinlich ist es derselbe Körper, der durch Paarung mit Schwefelsäure eine Vermehrung der Ätherschwefelsäuren des Harns bewirkt, die beim Menschen nach grossen Dosen beträchtlich (Fr. Müller), nach kleinen unbedeutend ist (Cahn). Beim Hunde ist die Ausscheidung als gepaarte Schwefelsäure erheblicher als beim Menschen (Umbach).

Die Ausscheidungsprodukte des Antipyrins geben, wie dieses selbst, mit Zinnchlorid eine rotbraune Färbung. Diese Reaktion zeigt sich beim Menschen bereits eine Stunde nach Einnahme des Mittels (Mendel) und verschwindet nach etwa 36 Stunden (Rosenfeld bei Alexander). Weniger empfindliche Reaktionen sind das Auftreten eines roten Niederschlags im Harn bei Zusatz von Jodjodkaliumlösung (Jolles) und die durch Natriumnitrit bei schwacherer Reaktion entstehende Grünfärbung. Tolypyrin- (p-Tolylmethylpyrazolon) harn gibt übrigens die gleichen Reaktionen (Guttmann).

Am Harn von Menschen, die Pyramidon (Dimethylaminophenylmethylpyrazolon)



halten hatten, ist wiederholt das Auftreten einer kirschroten Färbung beobachtet worden. Ob diese regelmässig vorhanden ist oder nur unter besonderen Bedingungen, ist strittig. Während Gregor sie bei Kindern und Erwachsenen immer antraf, wenn auch die Intensität in den zu verschiedenen Zeiten entleerten Urinen sehr wechselte, gibt Hoffmann an, dass er bei einem

Endokarditis-Patienten sie bei längerer Pyramidonzufuhr ständig vermisse
 ferner dass bei Phthisikern der Harn stärker gefärbt war, als bei gesund
 Menschen. Es ist nicht unmöglich, dass bei der Intensität der Färbung
 Reaktion des Harns eine Rolle spielt, da der rein dargestellte Farbstoff
 neutraler oder schwachsaurer Lösung je nach der Konzentration rot bis ge
 gefärbt sein kann, auf Zusatz von Ammoniak oder fixem Alkali sich ab
 prachtvoll purpurrot färbt. Jaffé, dem wir die genaue Kenntnis dies
 Körpers verdanken, konnte ihn dem Menschenharn nach Ansäuern dur
 Essigester entziehen und kristallinisch erhalten. Er ist identisch mit

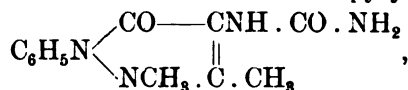
Rubazonsäure $\text{C}_6\text{H}_5\text{N} \begin{array}{c} \text{CO} \cdot \text{CH} \cdot \text{N} : \text{C} \cdot \text{CO} \\ | \qquad | \\ \text{N} : \text{C}(\text{CH}_3) \quad \text{C}(\text{CH}_3) : \text{N} \end{array} \text{NC}_6\text{H}_5$. Im Harn von

Pyramidon gefütterten Hunden findet sich diese Säure nur ausnahmswe
 in kleinen Mengen, obwohl auch er intensiv rot oder rotbraun gefärbt i
 Vielmehr enthält dieser Harn eine Vorstufe der Rubazonsäure, denn na
 Ansäuern mit Salzsäure bildet sich beim Stehen an der Luft diese ganz
 mählich. Nach Jaffés Vermutung kann diese Vorstufe im Hundeha

vielleicht Phenylmethylaminopyrazolon $\text{C}_6\text{H}_5\text{N} \begin{array}{c} \text{CO} \cdot \text{CHNH}_2 \\ | \\ \text{N} : \text{C} \cdot \text{CH}_3 \end{array}$ sein, das si

in saurer Lösung leicht an der Luft zu Rubazonsäure oxydiert.

Aus dem Vorkommen dieser beiden Körper im Harn geht hervor, da
 das Pyramidon im Organismus zum Teil seiner an den N-Atomen haftend
 drei Methylgruppen beraubt wird, während das am C-Atom befindlic
 Methyl erhalten bleibt. Auf einem Entmethylierungsvorgang, der aber n
 die beiden Methyle der Aminogruppe betrifft, beruht auch die Bildung ein
 anderen Stoffwechselproduktes des Pyramidons, das gleichfalls von Jaffé
 Hundeharn aufgefunden wurde. Es ist dies Antipyrylharnstoff



ein Analogon zu den bekannten Uraminosäuren. Er wurde in einer Men
 von 6% des verfütterten Pyramidons aus dem Harn gewonnen, die Rubazo
 säure resp. ihre Vorstufe etwa zu 3%. Ausserdem ist noch eine gepaar
 Glykuronsäure im Harn enthalten, deren Isolierung noch nicht gelungen i
 Unverändertes Pyramidon konnte Jaffé niemals nachweisen.

Der Pyramidonharn gibt eine unbeständige amethystfarbene (Filehn
 oder blauviolette (Jaffé) Färbung mit Eisenchlorid, die offenbar auf d
 Antipyrylharnstoff zu beziehen ist, der die gleiche Reaktion zeigt. Bei
 Überschichten mit 1 proz. alkoholischer Jodlösung entsteht ein violetter
 mählich in Rotbraun übergehender Ring (Jolles).

29. Azoxy-, Azo- und Diazoverbindungen.

Aus dem rotbraunen Harn von Kaninchen, die Azoxybenzol ($C_6H_5N_2O$) erhalten hatten, lässt sich durch Ligroin und Äther eine gelbe kristallinische Substanz extrahieren, die nach vorheriger Reduktion mit Zinn und Salzsäure durch Chlorkalklösung ziegelrot gefällt wird (Lewin). Azoxybenzol gibt die gleiche Reaktion. Azobenzol ($C_6H_5N_2$) haben Baumann und Herter an Kaninchen verfüttert. Eine deutliche Vermehrung der Ätherschwefelsäuren war nicht festzustellen. Es ist möglich, dass, da von Külz (289) nach Eingabe von Azoxy- und Azobenzol Linksdrehung des Harns beobachtet wurde, beide Körper oder vielmehr ihre Oxydationsprodukte als Glykuronsäureverbindungen ausgeschieden werden. Der Harn ist dunkel gefärbt (Röhl) oder dunkelt beim Stehen nach und enthält geringe Mengen eines phenolähnlichen Körpers (Marbach). Auch über die Ausscheidungsprodukte des Diazobenzols ($H_2N=NOH$) sind wir noch im Unklaren. Nach Einspritzung des Nitrats konnte Jaffé weder Phenol noch unzersetztes Diazobenzol nachweisen. Marbach fand indessen, als er schwefelsaures Diazobenzol subkutan oder intravenös bei Kaninchen zuführte, stets Phenol im Destillat des angesäuerten Harns. In zwei Fällen liess sich auch im Ätherextrakt des nativen Harns der Phenolnachweis führen.

30. Proteinstoffe.

Über das Verhalten jodierter Eiweisskörper haben ältere Untersuchungen von Högyes und Zeller gelehrt, dass das in Form von Jodalbumin geführte Jod sehr langsam in Form von Jodiden im Harn ausgeschieden wird. So dauerte in einem Versuche Zellers die Jodausscheidung neun Tage lang, als einem Hunde Jodalbumin mit 2,51 g Jod innerhalb von zwei Tagen verabreicht wurde. Während dieser Zeit erschienen im Harn 1,626 g Jod. Aufmeister, der aus kristallisiertem Ovalbumin hergestelltes Jodalbumin bei Kaninchen verfütterte, sah im Harn auch nur Alkalijodid auftreten. In dem gleichen Falle war der Fall, als kleine Mengen intravenös appliziert wurden, während bei Injektion grösserer Mengen Jodalbumin ausgeschieden wurde. Andere Ergebnisse hatten Versuche, die mit länger dauernder Verfütterung von Jodeigonnatrium (käufliches Natriumsalz des jodierten Ovalbumins) von Rosse und Neuberg angestellt wurden. Aus dem Harn von Kaninchen gelang es, eine organische jodhaltige Verbindung zu isolieren, die bei genauerer Untersuchung als o-Jodhippursäure erkannt wurde. Daneben enthielt der Harn Jodalbumin und Jodide. Der Hundeharn zeigte ein ähnliches Verhalten, aber konnte die jodierte Säure nicht rein erhalten werden.

Schliesslich sind hier noch die quantitativen Versuche Gawriloffs über die Ausscheidung subkutan und intravenös injizierter Gelatine bei Tieren anzuführen. Zur Bestimmung der Gelatine im Harn (und Blut)

diente folgende Methode. Nach Ausfällung der Eiweissstoffe mit 10 proz. Salpetersäure wurde filtriert und der Niederschlag wiederholt mit heissem 10 proz. Salpetersäure bis zum Verschwinden der Pikrinsäurereaktion gewaschen. Das mit Ammoniak genau neutralisierte Filtrat wird mit Ammonsulfat gesättigt, der Niederschlag durch ein gewogenes Filter filtriert, Ammonsulfatlösung gewaschen, bei 100° getrocknet und mit kaltem Wasser bis zum Verschwinden der Schwefelsäurereaktion gewaschen. Dann wieder getrocknet und gewogen. Die Resultate sollen bis auf 2% genau sein. Von der eingeführten Gelatine (1—3 g pro kg) werden höchstens 20% ausgeschieden. Die Ausscheidung dauert fünf Tage, doch finden sich am letzten Tage nur noch Spuren im Harn. Erfolgt die Einfuhr intravenös, tritt die maximale Konzentration der Gelatine im Harn sofort ein, bei subkutaner Injektion erst am zweiten bis dritten Tage.

31. Aromatische Arsenverbindungen.

Aus den pharmakologischen Versuchen, die H. Schulz mit Mono- und Diphenylarsinsäure $C_6H_5AsO_3H_2$ und $(C_6H_5)_2AsO_2H$ anstellte, lässt sich da nur von dem positiven Ausfall des Arsennachweises im Harn berichtet wird, nicht ersehen, ob ein Teil der Verbindungen auch unzersetzt zur Ausscheidung gelangt. Die toxische Wirkung und der Sektionsbefund scheinen dafür zu sprechen, dass eine Abspaltung von arseniger oder Arsen-Säure stattfindet. Ganz anders verhält sich Triphenylarsinoxychlorid $(C_6H_5)_3As(OH)Cl$, das unverändert im Harn erscheint, aus dem es durch Schwefelwasserstoff als Triphenylarsinsulfid gefällt werden kann. Anorganische Arsenverbindungen sind, wie aus dem negativen Ausfall des biologischen Arsennachweises geschlossen werden kann, nicht im Harn vorhanden (Kobert [269]).

VI. Die Chemie der Blutgerinnung.

Von
P. Morawitz, Strassburg.

Literaturübersicht.

Zusammenfassende Darstellungen über Blutgerinnung.

- Arthus, Neuere Arbeiten über Blutgerinnung. Collection scientia. Paris 1899.
Blum, L., Neuere Arbeiten über Blutgerinnung. Zentralbl. f. allg. Pathol. 15, 10, 385.
Duclaux, Traité de microbiolog. 2, cap. 17 u. 39.
Fuld, Neuere Arbeiten über Blutgerinnung. Biochem. Zentralbl. 1, Nr. 4.
Grützner, Einige neuere Arbeiten, betr. die Gerinnung des Blutes. Deutsche med. Wochenschrift. 1893. Nr. 1 u. 2.
Kossel, Neuere Untersuchungen über die Blutgerinnung. Berl. klin. Wochenschrift. 1893, 496.
Johannes Müller, Handbuch d. Physiologie. 1835. 1, 95, 96.
Nasse, „Blut“, in Wagners Wörterbuch d. Physiol. 1, 104. 1842.
Rollett, Physiol. des Blutes. Hermanns Handbuch d. Physiol. 4, 1. 1880.
Schröder van der Kolk, Diss. de sanguinis coagulationis historia etc. Groningen 1820. (Sehr eingehende Besprechung der älteren Literatur.)
Schwalbe, E., Untersuch. zur Blutgerinnung. Beiträge zur Chemie und Morphologie der Koagulation des Blutes. Braunschweig 1900.
Ziegler, Neue Arbeiten über Blutgerinnung. Zentralbl. f. allg. Pathol. 4. 1893.

Vergl. ferner die Darstellungen der Gerinnungsfrage in den Lehrbüchern der physiol. Chemie von Hammarsten, Neumeister und Halliburton, sowie in den Büchern über Fermente und Enzyme von Oppenheimer und Green-Windisch.

Ältere Literatur.

- Anderson, Über den Zustand, in welchem das Fibrin im Blute vorhanden ist. Hellers Archiv. 1844. 166.
Aristoteles, „Meteorologie“. 4, 7 u. 10.
Berzelius, Lehrbuch d. Chemie. Übersetzt von Wöhler. 1831. 4, 1, 32.
Th. L. W. Bischoff, Beiträge zur Lehre vom Blut. Müllers Archiv. 1835. 357.
Brücke, Über die Ursache der Gerinnung des Blutes. Virchows Archiv. 12, 100. 1857.
Derselbe, Über das Verhalten einiger Eiweisskörper gegen Borsäure. Sitzungsber. d. Kaiserl. Akad. d. Wissensch. Wien. Math.-naturw. Klasse 1867. 15, 2. 5. Heft.

19. Buchanan, On the Coagulat. of the Blood and other fibrinferous Liquids. 1845. Proc. of the Philos. Soc. of Glasgow. 2. 1844—48.
20. J. M. Butt, De spontanea sanguinis separatione. Edinburg 1760.
21. Galen, „De Hippokratis et Platonis placitis“. 6, 8.
22. Gautier, Untersuchungen über das Blut. 1. Bull. de la Soc. chim. 23, 530. Zit. n. Jahresber. f. Tierchemie. 1875.
23. Glénard, Über die Rolle der Kohlensäure bei der Gerinnung. Bull. de la soc. chim. 24, 517. Zit. n. Jahresber. f. Tierchemie. 1875.
24. Alb. v. Haller, „Elementa Physiologiae“. 2, 284.
25. Harvey, „De Generatione animalium“. Exercit. 52.
26. W. Hewson, Experim. Inquiry into the properties of the blood. (Hewsons works) London 1772.
27. Hippokrates, „De Principiis aut Carnibus“. 9 u. 10.
28. Everard Home, On the changes the blood undergoes in the act of coagulation. Philosoph. Transact. of the Roy. soc. London. 108. 1818.
29. John Hunter, „Versuche über das Blut“. Übersetzt von Hebenstreit. 1797. 86.
30. Magendie, Handbuch der Physiologie. 1818. Übersetzt von Heusinger. 1834.
31. Mathieu u. Urbain, Über den Einfluss der Kohlensäure auf die Gerinnung des Blutes. C. r. 14. u. 21. Sept. 1874. Zit. n. Jahresber. f. Tierchemie.
32. Dieselben, Antwort auf die Einwände Gautiers etc. Bull. soc. chim. 23, 483. Zit. n. Jahresber. f. Tierchemie. 1875.
33. Johannes Müller, Beobachtungen zur Analyse der Lymphe, des Blutes und des Chylus. Poggendorfs Annalen. 25, 537. 1832.
34. Joseph Pasta, Untersuchungen über das Blut und über die Gerinnung desselben. Leipzig 1789.
35. Prévost et Dumas, Examen du sang et de son action dans les divers phénomènes de la vie. Biblioth. univers. 17. 1821.
36. Richardson, The cause of the coagulation of the blood. 1858.
37. Scudamore, Versuch über das Blut. Übersetzt von Gambihler u. Heusinger. 1826.
38. Thackrah, Untersuchungen über die Natur und die Eigenschaften des Blutes etc. London 1819.
39. Virchow, Gesammelte Abhandlungen. 1856. „Über den Faserstoff“ (1845) p. 59 ff.
40. Wunderlich, Versuch einer pathol. Physiol. des Blutes. Stuttgart 1845.

Arbeiten der Dorpater Schule (von 1861).

41. A. Schmidt, Über den Faserstoff und die Ursachen seiner Gerinnung. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1861.
42. Derselbe, Weiteres über den Faserstoff und die Ursachen seiner Gerinnung. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1862.
43. Derselbe, Beziehung des Blutfarbstoffs zur Fibringerinnung. Zentralbl. f. d. med. Wissenschaft. 1871. Nr. 48.
44. Derselbe, Neue Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung. Pflügers Archiv. 6, 445. 1872.
45. Derselbe, Beziehungen des Faserstoffes zu den farblosen und roten Blutkörperchen. Pflügers Archiv. 9, 354. 1874.
46. Derselbe, Über die Beziehungen der Faserstoffgerinnung zu den körperl. Elementen des Blutes. Pflügers Archiv. 11, 291 u. 515. 1875.
47. Derselbe, Über die Beziehungen des Kochsalzes zu einigen tierischen Fermentationsprozessen. Pflügers Archiv. 13, 103. 1876.
48. Derselbe, Bemerkungen zu O. Hammarstens Abhandlung: Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung. Pflügers Archiv. 13, 146. 1876.
49. Derselbe, Die Lehre von den fermentativen Gerinnungserscheinungen. Dorpat 1876. Mattiessen.

- A. Schmidt, Untersuchungen über die physiol. u. pathol. Rolle der Leukocyten des Blutes. Arch. de physiol. 9, 513—592.
- Derselbe, Beobachtungen über die Gerinnung des Fibrins. Annal. de Chim. et Phys. 50 Sér. 14, 138. 1878.
- Derselbe, Über Menschenblut und Froschblut. Dorpat 1881.
- Derselbe, Über den flüssigen Zustand des Blutes im Organismus. Zentralbl. f. Physiol. 4, 527—529. 1890.
- Derselbe, Zur Blutlehre. Leipzig 1892.
- Derselbe, Weitere Beiträge zur Blutlehre. Wiesbaden 1895.
- Berg, Über das Verhalten der weissen Blutkörperchen bei der Gerinnung. I.-D. Dorpat 1893.
- Birk, Das Fibrinferment im lebenden Organismus. I.-D. Dorpat 1880.
- Bojanus, Beiträge z. Physiol. des Blutes. I.-D. Dorpat 1881.
- Demme, Über einen neuen Eiweiss liefernden Bestandteil des Protoplasma. I.-D. Dorpat 1890.
- Edelberg, Über die Wirkungen des Fibrinfermentes im Organismus. Arch. f. experim. Pathol. 11, 283. 1880.
- v. Götschel, Vergleichende Analyse des Blutes gesunder und septisch infizierter Schafe I.-D. Dorpat 1883.
- Grohmann, Über die Einwirkung des zellfreien Blutplasma auf einige pflanzliche Organismen. I.-D. Dorpat 1884.
- Groth, Über die Schicksale der farblosen Elemente im kreisenden Blute. I.-D. Dorpat 1884.
- Grubert, Ein Beitrag zur Physiologie des Muskels. I.-D. Dorpat 1883.
- Harmsen, Über die weissen Zellen im lebenden und defibrinierten Blute. I.-D. Dorpat 1894.
- Heidenschild, Untersuchungen über die Wirkung des Giftes der Brillen- und Klapperschlange. I.-D. Dorpat 1886.
- Heyl, Zählungsergebnisse betr. die farblosen und roten Blutkörperchen. I.-D. Dorpat 1882.
- Hoffmann, Ein Beitrag z. Physiol. u. Pathol. der farblosen Blutkörperchen. I.-D. Dorpat 1881.
- Jakowicky, Zur physiologischen Wirkung der Bluttransfusion. I.-D. Dorpat 1875.
- Kemptoner, Über die Wirkung des destillierten Wassers auf den Muskel. I.-D. Dorpat 1883.
- Kieseritzky, Die Gerinnung des Faserstoffs etc. vergl. mit der Gerinnung der Kieselsäure. I.-D. Dorpat 1882.
- v. Knaut, Die weissen Blutkörperchen. St. Petersburger med. Wochenschr. 1891. Nr. 33.
- Knüpfer, Über den unlöslichen Grundstoff der Lymphdrüsen- und Leberzellen. I.-D. Dorpat 1891.
- Köhler, Über Thrombose und Transfusion. I.-D. Dorpat 1877.
- Kollmann, Über den Ursprung der faserstoffgebenden Substanzen des Blutes. I.-D. Dorpat 1891.
- Kroeger, Ein Beitrag zur Physiologie des Blutes. I.-D. Dorpat 1892.
- F. Krüger, Zur Frage der Faserstoffgerinnung. Zeitschr. f. Biol. 24. N. F. 6, 189. 1887.
- Derselbe, Über die Leukocyten des Blutes und die Blutgerinnung. St. Petersburger med. Wochenschr. 1893. Nr. 39.
- Derselbe, Leukocyten und Blutgerinnung. Arch. f. experim. Path. u. Pharmacol. 51, 325. 1904.
- v. z. Mühlen, Über die Gerinnungsunfähigkeit des Blutes. I.-D. Dorpat 1894.
- Nauck, Über eine neue Eigenschaft der Produkte der regressiven Metamorphose etc. I.-D. Dorpat 1886.

82. Rauschenbach, Über die Wechselwirkungen zwischen Protoplasma und Blutplasma. I.-D. Dorpat 1883.
83. v. Rennenkampff, Über die infolge intravaskul. Injektion von Cytoglobin eintretenden Blutveränderungen. I.-D. Dorpat 1891.
84. Sachssendahl, Über gelöstes Hämoglobin im zirkulierenden Blute. I.-D. Dorpat 1880.
85. E. v. Samson-Himmelstjerna, Experimentelle Studien über das Blut etc. I.-D. Dorpat 1882.
86. J. v. Samson-Himmelstjerna, Über leukämisches Blut etc. I.-D. Dorpat 1885.
87. Semmer, Über die Faserstoffbildung im Amphibien- und Vogelblut etc. I.-D. Dorpat 1874.
88. Strauch, Kontrollversuche zur Blutgerinnungstheorie von Dr. E. Freund. I.-D. Dorpat 1889.
89. v. Wistinghausen, Über einige die Faserstoffgerinnung befördernde Substanzen. I.-D. Dorpat 1894.

Über das Fibrinogen und Fibrin.

90. Albin, Studien über die Blutgerinnung. Atti della Acad. d. Scienze. Napoli. Juli. 1872. Zit. n. Jahresber. f. Tierchemie.
91. Arthus u. Pagès, Chemische Theorie der Blutgerinnung. C. r. 112, 241—244. 1891.
92. Derselbe, Über das Fibrin. C. r. soc. biol. 46, 306—309. 1895. Arch. de physiol. 26, 552—566. 1895.
93. Corin u. Ansiaux, Vierteljahrsschr. f. ger. Med. 3, 434. Zit. nach Jahresber. f. Tierchemie.
94. Dastre, Über die Bereitung von Blutfibrin durch Schlagen. C. r. soc. biol. 44, 426—427.
95. Derselbe, Beziehung zwischen dem Reichtum des Blutes an Fibrin und der Schnelligkeit der Koagulation. C. r. soc. biol. 44, 937—938.
96. Derselbe, Gerinnungsunfähigkeit und Wiederauftreten des Fibrins etc. C. r. soc. biol. 45, 71—73. Arch. de Physiol. 25, 169—176.
97. Derselbe, Vergleichung des Blutes der Vena cava inf. mit dem arter. Blute in bezug auf das Fibrin. Arch. d. physiol. 25, 686. 1894.
98. Derselbe, Fibrinolyse im Blut. C. r. soc. biol. 45, 995—997. Arch. de physiol. 25, 661—668.
99. Derselbe, Wirkung der Lunge auf das Blut etc. Arch. de physiol. 25, 628—632. 1894.
100. Derselbe, Beitrag zum Studium der Entwicklung des Fibrinogen im Blut. Arch. de physiol. 25, 327—331. 1894.
101. Derselbe, Verdauung frischen Fibrins durch schwache Salzlösungen. Arch. de physiol. 408. 1895.
102. Denis, Nouvelles études chimiques, physiol. et médic. sur les substances albuminoïdes. Paris 1856.
103. Derselbe, Mémoire sur le sang. Paris 1859.
104. Denys et de Marbaix, Sur les peptonisations etc. Extrait de la Revue „La Cellule“ 1, 5, 2 fasc. 15. Déc. 1889. Louvain.
105. Deutschmann, Beitrag zur Kenntnis des Blutfaserstoffs. Pflügers Archiv. 11, 509. 1875.
106. Doyon, Morel u. Péjic, Beziehungen zwischen den intrazellulären Eiweiskörpern der Leber und dem Fibrinogen des Blutes. C. r. soc. biol. 58, 658. 1905.
107. Eichwald, Beiträge zur Chemie der gewebebildenden Substanzen etc. Berlin 1873.
108. Falk, Über eine Eigenschaft des Kapillarblutes. Virchows Archiv. 59, 26. 1872.
109. Derselbe, Über postmortale Blutveränderungen. Vierteljahrsschrift f. ger. Med. [3] 5, 60. 1893.
110. Fermi, Die Auflösung des Fibrins durch Salze und verdünnte Säuren. Zeitschr. f. Biol. 28, 229—236.
111. Frederickse, Einiges über Fibrin und Fibrinogen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 19, 143—163. 1894.
112. Frédéricq, Über das Vorhandensein einer bei 56° gerinnenden Substanz im Blutplasma. Annal. de la soc. de méd. Gand. Zit. n. Jahresber. f. Tierchemie. 1877.

3. Frédéricq, Untersuchungen über die Blutgerinnung I. Bull. de l'ac. roy. Belgique. 2 sér. T. 44, 7. 1877. Zit. n. Jahresber. f. Tierchemie.
4. Derselbe, Untersuchungen über die Konstitution des Blutplasmas. Gand, Paris, Leipzig 1878.
5. Gaglio, Über die blutgerinnungshindernde Eigenschaft einiger Salze des Eisens etc. Ann. di chim. e di farm. 1890. 11, 283. Zit. n. Jahresber. f. Tierchemie.
6. Green, Notiz über die Wirkung von Natriumchlorid bei der Lösung von Fibrin. Journ. of physiol. 8, 372—377. 1888.
7. Hammarsten, Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung. Nova Acta Reg. Soc. Scient. Upsal. Ser. III. 10, 1. Zit. n. Jahresber. f. Tierchemie. 1875.
8. Derselbe, Untersuchungen über die sogen. Fibringeneratoren etc. Upsala läkareförenings förhandlingar. 11. 1876. Zit. n. Jahresber. f. Tierchemie.
9. Derselbe, Über das Paraglobulin. Pflügers Archiv. 17, 413 u. 18, 35.
10. Derselbe, Über das Fibrinogen. I. Pflügers Archiv. 19, 563—622.
11. Derselbe, Über das Fibrinogen. II. Pflügers Archiv. 22, 443. 1880.
12. Derselbe, Über den chemischen Verlauf der Fibringerinnung. Upsala Läkareförenings förhandlingar. 17. 1882. Zit. n. Jahresber. f. Tierchemie.
13. Derselbe, Über den Faserstoff und seine Entstehung aus dem Fibrinogen. Pflügers Archiv. 30, 437.
14. Derselbe, Die Eiweisskörper des Blutes. Ergebnisse d. Physiol. 1. Biochemie
15. Hayem, Bemerkung zur Arbeit von Arthus über die vergl. Bestimmung von Fibrinogen und Fibrin. C. r. soc. biol. 46, 309—310. 1895.
16. Derselbe, Neue Vorlesungen über die Krankheiten des Blutes. Paris 1901. Zit. n. Blum.
17. Heubner, Die Spaltung des Fibrinogens bei der Fibringerinnung. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm. 49, 229.
18. Heynsius, Über die Eiweisskörper des Blutes. Pflügers Archiv. 2. 1869.
19. Derselbe, Der direkte Beweis, dass die Blutkörperchen Fibrin liefern. Pflügers Archiv. 3, 415. 1870.
20. Holzmann, Über das Wesen der Blutgerinnung. Archiv f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt. 1885. 210—240.
21. Huiskamp, Zur Fibrinoglobulinfrage. Zeitschr. f. physiol. Chem. 44, 182.
22. Jakoby, Über die Beziehungen der Leber- und Blutveränderungen zur Autolyse. Zeitschrift f. physiol. Chemie. 30, 174. 1900.
23. Kossler u. Pfeiffer, Eine neue Methode der quantitativen Fibrinbestimmung. Zentralbl. f. innere Med. 17, 8—14. 1896.
24. Landois, Mikroskopische Beobachtung der Fibrinbildung aus den roten Blutkörperchen. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1874. Nr. 27.
25. Langstein u. Mayer, Über das Verhalten der Eiweisskörper des Blutplasmas bei experimentellen Infektionen. Hofmeisters Beiträge. 5, 68. 1904.
26. Lewinski, Über den Gehalt des Blutplasmas an Serumglobulin etc. Pflügers Archiv. 99.
27. Limbourg, Lösung des Fibrins in Salzlösungen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 13, 450. 1889.
28. Lussana, Über den Ursprung des Fibrins. Lo sperimentale. 30, 577. Zit. n. Jahresber. f. Tierchemie. 1872.
29. Maillard, Über ein kristallis. Fibrin. C. r. 130, 192. 1900.
30. Mantegazza, Über den Ursprung des Fibrins und die Blutgerinnung. Milano 1871. 905. Zit. n. Jahresber. f. Tierchemie.
31. Mathews, Der Ursprung des Fibrinogens. Americ. Journ. of Physiol. 3, 53—85. 1899.
32. Mittelbach, Über die spezifische Drehung des Fibrinogens. Zeitschr. f. physiol. Chem. 19, 289—298. 1894.
33. Mosso, Umwandlung der roten Blutkörperchen etc. Virchows Archiv. 109, 213. 1887.

144. P. Th. Müller, Über chemische Veränderungen des Knochenmarks nach intraperitonealer Bakterieneinspritzung. Hofmeisters Beiträge. 6, 454. 1905.
145. Pfeiffer, Fibringehalt des Blutes. Zeitschr. f. klin. Med. 33, 215. 1897.
146. Derselbe, Über den Faserstoffgehalt des leukämischen Blutes. Zentralbl. f. innere Med. 19, 1—9. 1898.
147. Derselbe, Über den Fibrinogengehalt leukämischen Blutes. Zentralbl. f. innere Med. 809. 1904.
148. Plósz, Pflügers Archiv. 7, 371.
149. Polli, Über die Blutgerinnung. Annal. della chim. applic. alla medicin. 57, 250. 1873. Zit. n. Jahresber. f. Tierchemie. 1873.
150. Reye, Über Nachweis und Bestimmung des Fibrinogens. I.-D. Strassburg 1898.
151. Salkowski, Zeitschr. f. Biol. 7, 92. 1889.
152. Schmiedeberg, Über die Elementarformen einiger Eiweisskörper. Arch. f. exper. Pathol. 39, 1. 1897.

Über die Bedeutung der Kalksalze für die Gerinnung.

153. Arthus, Untersuchungen über die Gerinnung des Blutes. Thèse de doct. Paris 1893.
154. Arthus u. Pagès, Neue chemische Theorie der Blutgerinnung. Arch. de Physiol. 2, 739—746. 1890.
155. Arthus, Vergleichung der Koagulation des Blutes und der Käsebildung in der Milch. C. r. soc. biol. 45, 435. 1893.
156. Derselbe, Die Kalksalze und die Gerinnung des Blutes. Arch. de physiol. 1896. 4.
157. Derselbe, Gerinnungshemmende Wirkung des Natriumzitrates. C. r. soc. biol. 5, 526, 1079.
158. Castellino, Wirkung des Kalks auf die Gerinnbarkeit des Blutes. Annal. di Chim. e di Farm. 1893. 18, 392. Zit. n. Jahresber. f. Tierchemie.
159. Dastre u. Floresco, Allgemeine Thrombose nach Injektion von Kalziumchlorid. C. r. soc. biol. 48. 1896.
160. Fleig u. Lefébure, Über den Einfluss der Hyperkalzifikation auf die Gerinnung des Blutes. Journ. de Physiol. 4, 615. 1902.
161. Freund, Über die Ursache der Blutgerinnung. Wiener med. Jahrb. 1888. 259—302.
162. Derselbe, Über die Ausscheidung von phosphors. Kalk als Ursache der Blutgerinnung. Wiener med. Jahrb. 1889. 554—568.
163. Fuld u. Spiro, Über die labende und labhemmende Wirkung des Blutes. Zeitschr. physiol. Chemie. 31, 132—155. 1900.
164. Green, Über gew. die Koagulation des Blutes betreffende Punkte. Journ. of physiology. 8, 354—371. 1888.
165. Hammarsten, Über die Bedeutung der löslichen Kalksalze für die Faserstoffgerinnung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 22, 333. 1896.
166. Derselbe, Weitere Beiträge zur Kenntnis der Fibrinbildung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 28, 98—115. 1899.
167. Horne, Die Wirksamkeit von Kalziumchlorid etc. in bezug auf die Verhinderung der Blutgerinnung. Journ. of physiology. 19, 356—371. 1896.
168. Latschenberger, Über Dr. Freunds Theorie der Blutgerinnung. Wiener med. Jahrb. 1889. 479.
169. Derselbe, Noch einmal über Dr. Freunds Theorie der Blutgerinnung. Wiener med. Wochenschr. 1889. 40 u. 41.
170. Pekelharing, Über die Bedeutung der Kalksalze für die Gerinnung des Blutes. Internat. Beitr. f. Rud. Virchows Festschrift. 1891. 1.
171. Ringer u. Sainsbury, Der Einfluss gewisser Salze auf den Gerinnungsakt. Journ. of physiology. 11, 369—383. 1890.
172. Sabbatani, Calcium und Trijodzitat bei der Gerinnung etc. Atti della R. Accad. del Sc. Torino. 36. 18. Nov. 1900. Ref. n. Zentralbl. f. Physiol.

3. Sabbatani, Die Wirkung des Natriumzitrates und die Bedeutung der Calcium-Ionen. *Il Policlin.* 9, 15. 1902. *C. r. soc. biol.* 54, 716—718.
4. Derselbe, Biologische Bedeutung des Calciums. Das Calcium bei der Blutgerinnung. *Arch. ital. de biol.* 39. 1903.
5. Schäfer, Versuche über die Bedingungen der Gerinnung des Fibrinogens. *Journ. of physiol.* 17, XVIII—XX. 1895.
6. Schwalbe, Der Einfluss der Salzlösungen auf die Morphologie der Gerinnung. *Münch. med. Wochenschr.* 1901. 377.
7. Wright, Über ein neues Styptikum etc. *Brit. med. Journ.* 1891. 17. Dez. p. 8.

Über das Fibrinferment.

3. Arthus, Das Fluoridplasma, ein neues quantitatives Reagenz auf Fibrinferment etc. *Journ. de Physiol.* 1901. 387.
9. Derselbe, Ein quantitatives Reagens auf Fibrinferment. *Journ. de Physiol.* 4, 1.
0. Derselbe, Über die Bildung des Fibrinfermentes im extravaskulären Blut. *C. r. soc. biol.* 53, 1024.
1. Derselbe, Über die Entstehung des Fibrinfermentes. *C. r. soc. biol.* 55, 32, 1850.
2. Derselbe, Enthält das peritoneale Transsudat des Pferdes ein Profibrinferment? *C. r. soc. biol.* 56, 388. 1904.
3. Bernheim-Karrer, Untersuchungen über das Fibrinferment der Milch. *Zentralbl. f. Bakteriol.* [1]. 31, 9, 388.
4. Bonne, Über das Fibrinferment und seine Beziehungen zum Organismus. Würzburg 1889.
5. Bordet u. Gengou, Beitrag zum Studium der Blutgerinnung. *Annal. de l'Institut Pasteur.* 17, 822—833.
6. Dieselben, Untersuchungen über die Blutgerinnung. III. *Annal. de l'Institut Pasteur.* 18. I. 1904.
7. Camus u. Gley, Untersuchungen über die Blutgerinnung. *Arch. intern. de Physiol.* 2, 64. *Zit. n. Zentralbl. f. Physiol.*
8. Castellino, Über die Natur des Zymogens des Fibrinfermentes des Blutes. *Arch. ital. de biol.* 24, 40. *Zit. n. Jahresber. f. Tierchemie.*
9. Chanoz u. Doyon, Wirkung tiefer Temperaturen auf die Gerinnbarkeit des Blutes. *C. r. soc. biol.* 52, 453. 1900.
0. Dastre u. Floresco, Beitrag zur Kenntnis des koagulierenden Fermentes des Blutes. *C. r. soc. biol.* 49, 28—30.
1. Dastre, Ist die Bildung des Fibrinfermentes ein postmortaler oder ein Lebensvorgang? *C. r. soc. biol.* 55, 32. 1842.
2. Fick, Über die Wirkungsweise der Gerinnungsfermente. *Pflügers Arch.* 45, 293.
3. Fuld, Über das Zeitgesetz des Fibrinferments. *Hofmeisters Beiträge.* 2, 514.
4. Derselbe, Über die Vorbedingungen der Blutgerinnung etc. *Zentralbl. f. Physiol.* 17, 529. 1903.
5. Fuld u. Spiro, Der Einfluss einiger gerinnungshemmender Agenzien etc. *Hofmeisters Beiträge.* 5, 171.
6. Halliburton, Über die Gerinnung des Blutes. *Proc. roy. Soc.* 44, 255—268. 1888.
7. Derselbe, Über die Natur des Fibrinfermentes. *Journ. of physiol.* 9, 229.
8. Derselbe, Nukleoproteide. *Journ. of physiol.* 18. 1895. 306.
9. Hammerschlag, Über die Beziehungen des Fibrinfermentes zur Entstehung des Fiebers. *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* 27. 1890.
0. Haykraft, Ein Bericht . . . , dass Fibrinferment im zirkulierenden Blute nicht enthalten ist. *Journ. of anat. and physiol.* 22, 172—190. *Zit. n. Jahresber. f. Tierchemie.*
1. Hewlett, Über die Einwirkung des Peptonblutes etc. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol.* 49, 307.
2. Huiskamp, Über die Eiweisskörper der Thymusdrüse. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 32.

203. Krehl, Versuche über Erzeugung von Fieber bei Tieren. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. 85, 222. 1895.
204. Latschenberger, Über die Wirkungsweise der Gerinnungsfermente. Zentralbl. f. Physiol. 4. Nr. 1. 1—10.
205. Lea u. Green, Einige Notizen über das Fibrinferment. Journ. of physiol. 4. 380—386.
206. Lea u. Dickinson, Über die Wirkungsweise von Lab- und Fibrinferment. Journ. of physiol. 11, 307.
207. Morawitz, Zur Kenntniss der Vorstufen des Fibrinferments. Hofmeisters Beiträge. 4. 1903. 381.
208. Derselbe, Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. 1. Arch. f. klin. Med. 79, 1. Hofmeisters Beiträge. 5, 133.
209. Muraschew, Über die Spezifität des Fibrinfermentes etc. Arch. f. klin. Med. 80. 187.
210. Pekelharing, Untersuchungen über das Fibrinferment. Amsterdam. J. Müller. 1892.
211. Derselbe, Über die Gerinnung des Blutes. Deutsche med. Wochenschr. 1892. 1133.
212. Derselbe, Über die Beziehungen des Fibrinfermentes aus dem Blutserum zu dem Nukleoprotein etc. Zentralbl. f. Physiol. 9. 1895. Nr. 3, 102—111.
213. Pekelharing u. Huiskamp, Die Natur des Fibrinferments. Zeitschr. f. physiol. Chem. 89, 22—30.
214. Walther, Über Ficks Theorie der Labwirkung und Blutgerinnung. Pflügers Arch. 49, 529—536.
215. Wright, Beitrag zum Studium der Blutgerinnung. Journ. of pathol. and bacteriol. 1893. 434—451.

Über das Peptonblut.

216. Abeloos u. Billard, Immunisiert eine erste Injektion von Krebslebersaft etc.? C. r. soc. biol. 50, 212. 1898.
217. Albertoni, Über die Peptone. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1880. Nr. 32.
218. Arthus u. Huber, Wirkung intravenöser Injektionen von Produkten der Pepsin- und Trypsinverdauung etc. Arch. de physiol. 28, 857—865. 1896.
219. Athanasii u. Carvallo, Die Wirkung von Pepton auf die Leukocyten des Blutes. C. r. soc. biol. 48, 328—330.
220. Dieselben, Das Propepton als antikoag. Agens des Blutes. C. r. soc. biol. 48, 526—528. 1896.
221. Dieselben, Wirkungen der Peptoninjektionen auf die morpholog. Konstitution der Lymphe. C. r. soc. biol. 48, 769. 1896.
222. Dieselben, Beitrag zur Kenntnis der Blutgerinnung. C. r. 123, 380. 1896.
223. Dieselben, Untersuchungen über den Mechanismus der antikoag. Wirkung intravenöser Peptoninjektionen. Arch. de physiol. 28, 866—881. 1896.
224. Dieselben, Bemerkungen über das Fibrinferment und die Alkalinität des Peptonplasmas. Arch. de physiol. 375—384. 1897.
225. Blachstein, Die Verarmung des Peptonblutes an Kohlensäure. Dubois-Reymonds Archiv. 391—401. 1891.
226. Bosc u. Delezenne, Über die durch einige gerinnungshemmende Substanzen bedingte Immunität etc. C. r. 123, 500. 1896.
227. Botkin, Über die Löslichkeit der weissen Blutkörperchen in Peptonlösungen. Virchows Archiv. 137, 476—485. 1894.
228. Bruce, Über das Verschwinden der Leukocyten nach Peptoninjektionen. Proceed. roy. Soc. 55, 295. 1894. Zit. nach Jahresber. f. Tierchemie.
229. Camus u. Gley, Mitteilung betr. die antikoagul. Wirkung von Pepton etc. C. r. soc. biol. 48, 621—626. 1896.
230. Dieselben, Über die Vermehrung der Zahl der Erythrocyten etc. nach Peptoninjektionen. C. r. soc. biol. 48, 786—787. 1896.

- . Camus, Einfluss des Trocknens und hoher Temperaturen auf das Leber-Peptonplasma. C. r. soc. biol. 49. 1897. 1087—1088.
- . Camus u. Gley, Zur Rolle der Leber bei der Produktion einer antikoagulat. Substanz. C. r. soc. biol. 50. 1898. 111.
- . Derselbe, Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung und der gerinnungshemmenden Wirkung der Leber. C. r. soc. biol. Vol. jubil. 1899. 379.
- . Charrin, Bemerkungen über die schützende Rolle der Leber etc. C. r. soc. biol. 50, 289. 1898.
- . Clerc et Löper, Einwirkung intraven. Peptoninjektionen auf die Vergiftung mit Aalserum. C. r. soc. biol. 54. 1903. 1061.
- . Contejean, Einfluss intravenöser Injektionen von Pepton. etc. C. r. soc. biolog. 47. 93—94. Arch. de physiol. 27, 245—251. 1895.
- . Derselbe, Einfluss des Nervensystems auf . . . Peptoninjektionen. C. r. soc. biol. 47, 729—731. 1895.
- . Derselbe, Betr. die physiol. Wirkung des Peptons. C. r. soc. biol. 46, 716. 1895. Arch. de physiol. 27, 45. 1895.
- . Derselbe, Über die Gerinnung des Peptonblutes. C. r. soc. biol. 48, 714—716. 1896.
- . Derselbe, Rolle der Leber . . . bei Peptoninjektionen. C. r. biol. 48, 739—442. 1896.
- . Derselbe, Neue kritische Bemerkungen über die Rolle der Leber etc. C. r. soc. biol. 48, 753—755. 1896.
- . Derselbe, Über die Rolle der Leber in der Produktion der antikoag. Substanz. C. r. soc. biol. 48, 1117—1119.
- . Derselbe, Über den Einfluss des Nervensystems bei Peptoninjektionen. Archiv de physiol. 28, 15. 1896.
- . Derselbe, Einfluss des Nervensystems auf das Vermögen intravenöser Peptoninjektionen etc. Archiv. de physiol. 28, 159—166. 1896.
- . Dastre u. Floresco, Über die durch Injektionen von Propeptonen hervorgerufene Ungerinnbarkeit des Blutes. C. r. soc. biol. 48, 360—362. 1896.
- . Derselbe, Über die Koagulierbarkeit des Peptonplasmas. C. r. soc. biol. 48, 569—571. 1896.
- . Derselbe u. Floresco, Beitrag zum Studium des koagul. Fermentes des Blutes und der antikoag. Wirkung der Propeptone. Archiv de Physiol. 216—228. 1897. C. r. 124, 94 u. 360.
- . Derselbe u. Floresco, Immunisierung gegen die Wirkung von Pepton. C. r. soc. biol. 50, 457—460. 1898.
- . Dastre, Henri et Stodel, Über die angebl. durch Propepton bewirkte Leukolyse etc. C. r. soc. biol. 55, 1347. 1903.
- . Delezenne, Bildung einer antikoagul. Substanz bei künstl. Zirkulation von Pepton durch die Leber. Archiv de physiol. 28, 655—668. 1896. C. r. 122. 1072—1075. 1896.
- . Derselbe, Einfluss sukzess. und gleichzeitiger Injektionen von Galle u. Pepton auf die Blutgerinnung. C. r. soc. biol. 50, 427—428. 1898.
- . Derselbe, Leukolyt. Wirkung der antikoagul. Agentien aus der Peptongruppe. Archiv de physiol. 30, 508—521. 1898.
- . Derselbe, Respekt. Rolle der Leber und der Leukocyten bei der Wirkung der antikoag. Agentien der Peptongruppe. Archiv de physiol. 30, 568—580. 1898.
- . Derselbe, Lösung der Erythrocyten und antikoagulierende Wirkungen. C. r. soc. biolog. 51, 831. 1899.
- . Derselbe, Über die im Peptonblut enthaltene antikoagul. Substanz etc. Journ. of physiol. 23, Suppl. 43. 1899.
- . Fano, Das Verhalten des Peptons u. Tryptons gegen Blut u. Lymphe. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1881. 277—297.
- . Derselbe, Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1882. 210.

258. Fano, Über die Substanz, welche die Gerinnung des peptonis. Blutes aufhebt. *Lo sperimentale*. 1882. Zit. n. Jahresber. f. Tierchemie.
259. Derselbe, Exper. Untersuchungen über eine neue Funktion der roten Blutkörperchen. *Lo sperimentale* Sept. u. Okt. 1882.
260. Derselbe, Über das Peptonblut. *Archiv de Physiol*. 1897. 229—240.
261. Fiquet, Wirkung der Albumosen und der Peptone bei intravenöser Injektion. *C. r. soc. biolog.* 49, 459. 1897. *C. r.* 124, 1871.
262. Gley u. Pachon, Einfluss von Schwankungen der Lymphzirkulation in der Leber auf die antikoag. Wirkung von Pepton. *Archiv de physiol.* 27. 711—718. *C. r.* 121, 383—385.
263. Derselbe, Über die angebl. Resistenz einiger Hunde gegen Peptoninjektionen. *C. r. soc. biol.* 48, 245—246. 1896.
264. Derselbe, Einfluss der Leber auf die antikoagul. Wirkung des Propeptons. *C. r. soc. biol.* 48, 523—525. 1896. *C. r.* 122, 1229—1232. 1896.
265. Derselbe, Wirkung von Propeptonen auf die Gerinnbarkeit des Kaninchenblutes. *C. r. soc. biol.* 48, 658—660. 1896.
266. Derselbe, Zum Einfluss der Ligatur der Lymphgefäße etc. *C. r. soc. biol.* 48, 663—667. 1896.
267. Derselbe, Unters. betr. den Einfluss der Leber etc. auf Peptoninjektionen. *Archiv de physiol.* 28, 715—723. 1896.
268. Derselbe, Zum Einfluss der Leber etc. *C. r. soc. biol.* 48, 839—742. 1896.
269. Derselbe, Neue Bemerkungen über die Rolle der Leber etc. *C. r. soc. biol.* 48, 779—781. 1896.
270. Derselbe, Über den Tod nach intravenösen Peptoninjektionen. *C. r. soc. biol.* 48, 784—786. 1896.
271. Derselbe, Über die antikoagul. u. lymphagoge Wirkung intravenöser Injektionen von Propepton nach Exstirpation des Darmes. *C. r. soc. biol.* 48, 1053—1055. 1896.
272. Derselbe, Immunis. des Hundes gegen Peptoninjekt. durch vorhergehende Injektion von Kaninchenblut. *C. r. soc. biol.* 49, 243. 1897.
273. Gley u. Le Bas, Ueber die Immunität gegen die antikoag. Wirkung der intraven. Inj. von Propepton. *Arch. de Physiol*. 1897. 848—863.
274. Derselbe, Über die Art der Wirkung der gerinnungshemm. Körper der Peptongruppe. *C. r. soc. biol.* Vol. jubil. 1899. 701.
275. Grandis, Über den Grund der geringen Kohlensäuremenge im Peptonblut. *Dubois-Reymonds Archiv*. 1891. 499—531.
276. Grosjean, Untersuchungen über die physiol. Wirkung von Propepton und Pepton. *Travaux du laboratoire de L. Frédéricq.* 4. 1892. 45—82. *Ref. n. Arthus. Coagulation du sang.*
277. Hédon u. Delezenne, Wirkung intravenöser Peptoninjektionen nach Exstirpation der Leber. *C. r. soc. biol.* 48. 1896. 633—635.
278. Lahousse, Die Gase des Peptonblutes. *Dubois-Reymonds Archiv*. 1889. 77—82.
279. Le Moaf u. Pachon, Über die Wirkung des Propeptons auf die Leber etc. *C. r. soc. biol.* 50. 1898. 365.
280. Nolf, Beitrag z. Kenntnis der Propeptonimmunität. *Bull. class. Science. Acad. roy. Belg.* 1902. 979. Zit. n. Jahresber. f. Tierchemie.
281. Derselbe, Beitrag zum Studium der Propeptonimmunität des Hundes. *Archiv. de biol.* 20, 105—144. 1903.
282. Pesaro, Über die Wirkung des Peptons im Blut des Meerschweinchens und der Kröte. *Lo sperimentale*. 56. 1902. H. 3.
283. Pick u. Spiro, Über gerinnungshemmende Agenzien im Organismus höherer Wirbeltiere. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 31, 235. 1900.
284. Phisalix, Beziehungen zwischen Viperngift, Pepton und Blutegelextrakt etc. *C. r. soc. biolog.* 51, 865. 1899.
285. Schmidt-Mühlheim, Zur Kenntnis des Peptons und seiner physiologischen Bedeutung. *Archiv f. Anatom. u. Physiol. Physiol. Abt.* 1880. 33—56.

286. Shore, Über den Einfluss von Pepton auf die Gerinnung von Blut und Lymphe. *Journ. of physiol.* 11, 561—565. 1890.
287. Spangaro, Wie wirkt das Pepton auf Vogelblut? *Arch. ital. de biol.* 32, 225. 1900.
288. Derselbe, Wirkung des Peptons im Vogelblut. *Lo sperimentale.* 54. 1901. H. 2.
289. Spiro u. Ellinger, Der Antagonismus gerinnungsbefördernder und hemmender Stoffe etc. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 23, 121. 1897.
290. Starling, Über den angeblichen Einfluss der Ligatur der portalen Lymphgefäße auf die Folgen . . . von Peptoninjektionen. *Journ. of physiol.* 19, 15—17. 1896.
291. Thompson, Beitrag zu den physiologischen Wirkungen von „Pepton“ etc. *Journ. of physiol.* 20, 455 u. 24, 374. 1899.
292. Wooldridge, Zur Chemie der Blutkörperchen. *Archiv f. Anat. u. Physiol.* 1881. 387—411.
293. Wright, Über die Leukocyten von Peptonblut etc. *Proc. roy. Soc.* 52, 564—569. 1893. Ref. nach Jahresber. f. Tierchemie.
294. Zaleski, Über die Wirkung der Injektionen von Pepton etc. *Rozprawy akad. umiejétnosci.* 33. 1898. 209. Cit. nach Jahresber. f. Tierchemie.

Über verschiedene gerinnungshemmende Agenzien.

295. Abelous u. Billard, Über die antikoagulierende Wirkung der Leber der Crustaceen. *C. r. soc. biol.* 49, 991—993.
296. Dieselben, Einfluss der Leber auf die antikoagulierende Wirksamkeit des Krebslebersaftes. *C. r. soc. biol.* 50, 86—87.
297. Albertoni, Wirkung des Pepsins auf das lebende Blut. *Centralbl. f. d. med. Wissensch.* 1878. Nr. 36.
298. Derselbe, Einwirkung des Pankreatins auf das Blut. *Rendic. della Univ. Siena.* 1878. 5—29. Zit. nach Jahresber. f. Tierchemie.
299. Blobel, Versuche über Transfusion mit dem von Blutegeln gesogenen Blute. *Inaug.-Diss. Greifswald* 1892. Zit. nach Franz.
300. Bock, Untersuchung über die Wirkungen verschiedener Gifte etc. *Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol.* 41, 158.
301. Bodong, Über Hirudin. *Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol.* 52, 242.
302. Bordet u. Gengou, Untersuchungen über die Blutgerinnung und die gerinnungshemmenden Sera. *Annal. de l'inst. Pasteur.* 15, 129. 1901.
303. Bosc u. Delezenne, Fäulnisunfähigkeit des durch Blutgeleextrakt ungerinnbar gemachten Blutes. *C. r.* 123, 465—467.
304. Brainard, *Smithsonian Reports.* 1854. Zit. nach Martin.
305. Camus, Beitrag zum Studium der Blutgerinnung etc. *Cinquantenaire de la soc. biol.* 1899. 379.
306. Derselbe, Wirkung der Milch in vitro und bei intravenöser Injektion auf die Blutgerinnung. *Journ. de Physiol.* 3, 1, 27.
307. Derselbe, Das Schneckenblut und die Gerinnung. *C. r. soc. biol.* 52, 495. 1900.
308. Camus u. Lequeux, Wirkung des Regenwurmextraktes auf die Blutgerinnung. *C. r. soc. biol.* 52, 1900. 690.
309. Camus, Wirkung intravenöser Injektionen von Milch. *C. r. soc. biol.* 52, 787—789.
310. Derselbe, Antikoagulierende Wirkung der intravenösen Injektionen von Milch. *C. r.* 131, 1309—1312.
311. Contejean, Verschiedene Verfahren . . . um das Blut unkoagulierbar zu machen. *C. r. soc. biol.* 46, 833—834.
312. Cordier, Chlorophyll u. Blutgerinnung. *C. r. soc. biol.* 56, 919.
313. Couvreur, Bemerkungen über das Schneckenblut. *C. r. soc. biol.* 52, 395. 1900.
314. Dastre u. Floresco, Über einige allgemeine Wirkungen der löslichen Fermente etc. *C. r. soc. biol.* 49, 847—849.
315. Delezenne, Wirkung des Aalserums und der Organextrakte auf die Gerinnung des Blutes. *Arch. de physiol.* 1897. 646. *C. r. soc. biol.* 49, 42. u. 228.

316. Delezenne, Beitrag zur Kenntnis der leukotoxischen Sera. C. r. 180, 938 u. 1488. 1900.
317. Dickinson, Notiz über den „Blutgeleextrakt“ und seine Wirkung auf das Blut. Journ. of physiol. 11, 566—572.
318. Feoktistow, Mém. de l'acad. impér. d. Sciences. St. Pétersbourg. S. 8. T. 36. Nr. 4. 1888. Zit. nach Martin.
319. Fontana, on Poisons. Translatend by J. Skinner. London 1787. Zit. nach Martin.
320. Franz, Über den die Blutgerinnung aufhebenden Bestandteil des medicin. Blutegels. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 49, 342—366.
321. Fubini, Über das von Blutegeln gesogene Blut. Moleschotts Unters. z. Naturlehre. 14, 520—521.
322. Gley, Physiologische Wirkung des Erdbeerextraktes. C. r. soc. biol. 54, 912.
323. Halford, Med. Times and Gazette 1870. Vol. 2. Zit. nach Martin.
324. Haykraft, Über die Einwirkung des Sekretes des officin. Blutegels. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 18, 209. 1884.
325. Ledoux, Vergleichende Untersuchungen über die hauptsächlichsten Substanzen, welche die Gerinnung des Blutes aufheben. Archiv de biol. 14, 63—103.
326. Loeb u. Smith, Über eine die Blutgerinnung hemmende Substanz im Anchylostomum caninum. Zentralbl. f. Bakteriologie. 87, 1.
327. Martin, Über einige Wirkungen auf das Blut . . . erzeugt durch das Gift von Pseudechis porphyraeus. Journ. of physiol. 15, 379—400.
328. Morawitz, Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. 3. Archiv f. klin. Med. 79, 432.
329. Derselbe, Über die gerinnungshemmende Wirkung des Kobragiftes. Archiv f. klin. Med. 80, 340.
330. Mosso, Ein Gift, welches im Blut der Mureniden vorkommt. Ann. di chem. e di farm. 1888. 8. 198. Zit. nach Jahresber. f. Tierchemie.
331. Derselbe, Die giftige Wirkung des Serums der Mureniden. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 25, 111—135.
332. Derselbe, Untersuchungen über die Natur des im Blute des Aal vorkommenden Giftes. Rendic. della r. acad. dei Lincei. 1889. 5. 1 Sem. 804. Zitiert nach Jahresberichte f. Tierchemie.
333. Muel, Untersuchungen über die gerinnungshemmende Wirkung der Organextrakte. Thèse. Montpellier. 1902. Zit. nach Jahresber. f. Tierchemie. 1903.
334. Paderi, Einfluss eines im Glycerinextrakt der Helix pomatia enthaltenen Prinzips. Boll. della soc. med. chir. Pavia 1898. Zit. nach Jahresber. f. Tierchemie.
335. Phisalix, Tierische Gifte und Gerinnungsfähigkeit des Blutes. C. r. soc. biol. 51, 834—835.
336. Derselbe, Wirkung des Schlangengiftes auf Hunde- und Kaninchenblut. C. r. soc. biol. 54, 1067.
337. Ragotzi, Über die Wirkung des Giftes der Naja tripudians. Virchows Archiv. 122, 201. 1890.
338. Sabbatani, Antikoagulatives Ferment des Ixodes ricinus. Arch. ital. de biol. 31, 375. 1899.
339. Sahli, Über den Einfluss intravenös injizierten Blutgeleextraktes auf die Thrombenbildung. Zentralbl. f. innere Med. 15, 497.
340. Salvioli, Wirkung der diastat. Fermente auf die Blutgerinnung. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 913. 1885.
341. Schultze, Über die Verwendung von Blutgeleextrakt bei der Transfusion des Blutes. Inaug.-Diss. Greifswald 1892. Zit. nach Franz.
342. Springfield, Über die giftige Wirkung des Blutserums des gemeinen Flussaals. Inaug.-Diss. Greifswald 1889.
343. Stephens u. Myers, Der Einfluss von Cobragift auf die Gerinnung des Blutes etc. Journ. of physiol. 23, 1.
344. Vollmer, Über die Wirkung des Brillenschlangengiftes. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 31, 1.

- 345. Wendelstadt, Über einen Antikörper gegen Blutegelextrakt. Arch. intern. de Pharmacodyn. et de therap. 9. fasc. 5 u. 6. Zit. nach Zentralbl. f. Physiol.
- 346. Weir-Mitchell, Smithsonian Contributions to knowledge. Vol. 12. Zit. nach Martin.
- 347. Weir-Mitchell u. Reichert, Smithsonian Reports of knowledge. 647, 186. 1886. Zit. nach Martin.

Über verschiedene gerinnungsfördernde Substanzen (Gewebssäfte, Gelatine).

- 348. Arthus, Einfluss der Haut auf die Geschwindigkeit der Gerinnung. C. r. soc. biol. 54, 93—95 u. 136—137. Journ. de physiol. 4, 281—288.
- 349. Athanasiu u. Carvallo, Über die Vertretung der Gewebe bei der Erscheinung der Blutgerinnung. C. r. soc. biol. 48, 1094—1095.
- 350. Batelli, Über die Gerinnung des Blutes durch Injektion lackfarbenen Blutes etc. C. r. soc. biol. 57, 120.
- 351. Boggs, Über Beeinflussung der Gerinnungszeit des Blutes etc. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 79, 539.
- 352. v. Boltenstern, Über die Behandlung innerer Blutungen mit besonderer Berücksichtigung der Gelatine. Würzb. Abhandl. 3, H. 5. Sammelreferat.
- 353. Brat, Über die Einwirkung von Eiweisskörpern auf die Blutgerinnung. Berliner klin. Wochenschr. 1146 u. 1170. 1902.
- 354. Brodie, Unmittelbare Wirkung einer intravenösen Injektion von Blutserum. Journ. of Physiol. 26, 48. 1900.
- 355. Camus u. Gley, Zur koagulierenden Wirkung von Gelatine auf das Blut. C. r. soc. biol. 50, 1041—1043.
- 356. Carnot, Über die hämostat. Eigenschaften der Gelatine. C. r. soc. biol. 48, 758—759.
- 357. Charrin et Moussu, Koagulierende Eigenschaften des Schleims. C. r. 182, 9, 578.
- 358. Conradi, Über die Beziehung der Autolyse zur Blutgerinnung. Hofmeisters Beiträge. 1, 186—182.
- 359. Contejean, Antikoagulierende Wirkung der Organextrakte. C. r. soc. biol. 48, 752—753.
- 360. Dastre u. Floresco, Über die koagulierende Wirkung von Gelatine auf das Blut. Antagonismus von Gelatine und Propepton. C. r. soc. biol. 48, 243—245 u. 358—360. Arch. de physiol. 28, 402—411.
- 361. Dieselben, Methode der Papainverdauung zur Erschöpfung der Gewebe. C. r. soc. biol. 50, 20—22.
- 362. Floresco, Wirkung der Säuren und der Gelatine etc. Arch. de physiol. 1897. 777.
- 363. Derselbe, Wirkung der Säure und der Gelatine auf die Gerinnung des Blutes. Arch. de physiol. 777—782. 1898.
- 364. Foà u. Pellacani, Über das Fibrinogenferment und über die toxische Wirkung von einigen frischen Organen. Arch. p. l. Science med. Zit. nach Jahresber. f. Tierchemie. 7, 113—165. 1883.
- 365. Francken, Ein Beitrag zur Lehre von der Blutgerinnung im lebenden Organismus. In.-Diss. Dorpat. 1870.
- 366. Gebele, Über Gelatine als Hämostatikum. Münch. med. Wochenschr. Nr. 24, 958. 1901.
- 367. Ghedini u. Angelozzi, Wirkung der Gelatine auf das Blut. Gaz. med. lombard. 1900. 505. Zit. nach Centralbl. f. Physiol.
- 368. Gley u. Richard, Wirkung der entkalkten Gelatine auf das Blut. C. r. soc. biol. 55, 464—466.
- 369. Grimaux, Synthese der Albuminstoffe. Gaz. méd. 1879. 521. Zit. nach Jahresber. f. Tierchemie. (Zahlreiche andere Abhandlungen zit. bei Pickering, Journ. of Physiol. 18.)
- 370. Halliburton u. Friend, Die Stromata der roten Blutkörperchen. Journ. of physiol. 10, 532—549.
- 371. Halliburton u. Brodie, Nukleoalbumine und intravaskuläre Gerinnung. Journ. of physiol. 17, 135—173.

372. Halliburton u. Pickering, Die durch synthet. Kolloide hervorgerufene intravaskuläre Koagulation. *Journ. of physiol.* 18, 285—305.
373. Kaposi, Hat die Gelatine einen Einfluss auf die Blutgerinnung? *Mitteilg. a. d. Grenzgebiet d. Med. u. Chir.* 18, 373. 1904.
374. Lancereaux u. Paulesco, Behandlung der Aneurysmen mit subkutanen Gelatineinjektionen. *Journ. de méd. int.* 281. 1898.
375. Loeb, Über die Anwesenheit spezif. Koaguline in den Geweben etc. *The medic. News.* New York. August 1903.
376. Derselbe, Versuche über einige Bedingungen der Blutgerinnung etc. *Virchows Archiv* 176, 10. 1904.
377. Mariani, Die Gelatineinjektionen. *Il Policlinico* 1901. H. 1 u. 2. Zit. nach *Centralbl. f. Physiol.*
378. Martin, Enthält das nicht gerinnbare Blut, welches durch Injektion von „Gewebsfibrinogen“ erhalten wird, Pepton oder Albumosen? *Journ. of physiol.* 15, 375—379.
379. Milian, Einfluss der Haut auf die Gerinnbarkeit des Blutes. *C. r. soc. biol.* 53, 556 u. 576. 1901.
380. Miura, Beiträge zur Geschichte der Gelatine. *Centralbl. f. Chir.* 1902. Nr. 9.
381. Moll, Die blutstillende Wirkung der Gelatine. *Wiener klin. Wochenschr.* 16, 44, 1215.
382. Naunyn, Beiträge zur Lehre vom Ikterus. *Reicherts u. Du Bois Archiv.* 1868. 427.
383. Derselbe, Untersuchungen über Blutgerinnung im lebenden Tier. *Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm.* 1, 1. 1873.
384. Pickering, Synthetische Kolloide und Koagulation. *Journ. of physiol.* 18, 54—66.
385. Ploéz u. Györgyai, Zur Frage über die Gerinnung des Blutes im lebenden Tier. *Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol.* 2, 111.
386. Salvioli, Einfluss intravenöser Injektion von Hodenextrakten etc. *Arch. Ital. de biolog.* 42, 3, 377.
387. Schiffer, Die angebliche Gerinnung des Blutes im lebenden Tier nach Injektion freier fibrinoplastischer Substanz. *Centralbl. f. d. med. Wissensch.* 1872. Nr. 10.
388. Spangaro, Über den Einfluss der direkten Berührung des Blutes mit den Geweben auf die Blutgerinnung. *Arch. ital. de biolog.* 32, 210.
389. Steensma, Über den Einfluss der Gelatinelösungen auf die Blutgerinnung. *Nederl. Tijdschrift v. Geneeskde.* 1, 1208. 1902. Zit. nach *Centralbl. f. Physiol.*
390. Tovölgyi, Untersuchung über die koagul. Wirkung der Gelatine. *Orvosi Hetilap.* 1899. 369. Zit. nach *Jahresber. f. Tierchemie.*
391. Wooldridge, Über intravaskuläre Gerinnungen. *Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt.* 397—399. 1886.
392. Derselbe, Versuche über Schutzimpfung auf chem. Wege. *Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt.* 526—536. 1888.
393. Wright, Über die Bedingungen, welche die Verteilung der Gerinnsel nach Injektion von Wooldridges Gewebefibrinogen bestimmen. *Journ. of Physiol.* 12, 184—191.
394. Derselbe, Eine Studie über die durch Injektion von Wooldridges Gewebefibrinogen bewirkte intravaskuläre Koagulation. *Proc. roy. ir. Acad.* [8.] 2, 117. Zit. nach *Jahresbericht f. Tierchemie.*
395. Derselbe, Vorlesung über Gewebe- oder Zellfibrinogen etc. *The Lancet.* 1892. Febr. 27 u. March 5.
396. Derselbe, Über den Einfluss von Lymphbeimengungen auf die Blutgerinnung. *Journ. of Physiol.* 28, 6, 514.
397. Zibell, Warum wirkt die Gelatine hämostatisch? *München. med. Wochenschr.* 1901. 1643.

Über verschiedene Fragen der Blutgerinnungslehre.

398. Arloing, Änderungen der Gerinnbarkeit des Blutes während desselben Aderlasses. *C. r. soc. biolog.* 53, 675.
399. Arthus, Koagulation der Körperflüssigkeiten (Blut, Lymphe, Transsudate, Milch). Paris. 1895.

400. Arthus, Einfluss der Haut etc. auf die Gerinnung. C. r. soc. biol. 54, 93, 186, 214.
401. Derselbe, Über die Schnelligkeit der Blutgerinnung bei sukzessiven Aderlässen. Journ. de Physiol. 4, 2, 273.
402. Bohr, Über die Respiration nach Injektion von Pepton und Blutgefälinfus etc. Centralbl. f. Physiol. 1888. Nr. 11.
403. Botazzi, Beitrag zur Kenntnis der Blutgerinnung bei einigen Meerestieren etc. Arch. Ital. de Biol. 37, 49.
404. Brodie u. Russel, Die Bestimmung der Koagulationszeit des Blutes. Journ. of physiol. 21, 408—407.
405. Carrara, Über die Gerinnbarkeit des asphykt. Blutes ausserhalb des Organismus. Arch. Ital. de Biol. 39, 77.
406. Chanoz u. Doyon, Ist die Gerinnung des Blutes von einem elektrischen Phänomen begleitet? C. r. soc. biol. 52, 896. 1900.
407. Corin, Über die Ursachen des Flüssigbleibens des Blutes bei der Erstickung. Vierteljahrsschr. f. ger. Med. [8.] 5, 234.
408. Dastre u. Floresco, Über die Wirkung einer gew. Menge Eisensalze auf die Blutgerinnung. C. r. soc. biol. 50, 281.
409. Delezenne, Bereitung eines reinen und haltbaren Plasma durch einfaches Zentrifugieren von Vogelblut. C. r. soc. biol. 48, 782—784. C. r. 122, 1281—1283.
410. Derselbe, Untersuchungen über die Gerinnung des Blutes von Vögeln. Arch. de Physiol. 1897. 338—352.
411. Derselbe, Über die Gerinnung des Blutes bei den Reptilien. C. r. soc. biol. 40, 462.
412. Derselbe, Über die Gerinnung des Blutes bei den Batrachiern und Fischen. C. r. soc. biol. 49, 489.
413. Derselbe, Allgemeine Übersicht über die Gerinnung des Blutes bei den Vertebraten. C. r. soc. biol. 49, 507—508. 1897.
414. Doyon u. Kareff, Vergleichende Wirkung des Atropin auf das Blut etc. C. r. soc. biol. 56, 192 u. 589.
415. Dieselben, Einfluss der Abtragung der Leber auf die Gerinnung. C. r. soc. biol. 56, 612.
416. Ducceschi, Untersuchung über die Blutgerinnung bei wirbellosen Tieren. Hofmeisters Beiträge. 8, 378.
417. Freund, Ein Beitrag zur Kenntnis der Blutgerinnung. Wiener med. Jahrb. 1886. 46—48.
418. Derselbe, Über die Ursachen der Blutgerinnung. Wiener med. Blätter. 1891. Nr. 52.
419. Gley, Antikoag. Wirkung von Kaninchenblut auf das Hundeblut. C. r. soc. biol. 48, 759—760.
420. Derselbe, Fehlen der Retraktion des Blutkuchens etc. C. r. soc. biol. 48, 1075—1076.
421. Hasebroek, Ein Beitrag zur Kenntnis der Blutgerinnung. Zeitschr. f. Biol. 18, 41. 1882.
422. Hayem, Über das nicht retraktile Blutgerinnsel. C. r. 122, 894—896.
423. Derselbe, Über die angebliche Giftigkeit des Serums. C. r. soc. biol. 46, 227 u. 295.
424. Heidenhain, Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung. Pflügers Archiv. 49, 209—301.
425. Japelli, Über die Veränderungen der Gerinnbarkeit des Blutes infolge Transfusion defibrin. Blutes. Rendiconti della R. Accad. d. Scienze Napoli. 12. Mai 1894. Zit. n. Jahresber. f. Tierchemie.
426. Jolyet u. Sigala, Über die durch die Koagulation des Blutes entwickelte Wärme. C. r. soc. biol. 45, 993—994.
427. Lépine, Wärmeentwicklung während der Blutgerinnung. Gaz. méd. de Paris. 1876. Nr. 12. Zit. n. Jahresber. f. Tierchemie.
428. Lilienfeld, Hämatol. Untersuchungen. Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1892, 115.
429. Derselbe, Über Leukocyten und Blutgerinnung. Ibid. 1892, 168.
430. Derselbe, Über den flüssigen Zustand des Blutes etc. Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1892, 550.

431. Lilienfeld, Zur Chemie der Leukocyten. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 18, 473—486.
432. Derselbe, Weitere Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. *Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt.* 1893. 560.
433. Derselbe, Über Blutgerinnung. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 22, 89.
434. Loeb, Über die Gerinnung des Blutes in ihren Beziehungen zur Thrombose etc. *Montreal med. Journ.* Juli. 1903.
435. Derselbe, Der Einfluss gew. Bakterien auf die Blutgerinnung. *Journ. of med. research.* 10, 407—419. *Zit. n. Zentralbl. f. Physiol.*
436. Derselbe, Über die Koagulation des Blutes einiger Anthropoden. *Hofmeisters Beiträge* 5, 191 u. 534.
437. Derselbe, Weitere Beiträge zur Blutgerinnung. *Hofm. Beitr.* 6. 260.
438. Milian, Änderungen der Gerinnbarkeit des Blutes während desselben Aderlasses. *C. r. soc. biol.* 53, 703.
439. Murphy u. Gould, Die Gerinnungszeit des Blutes etc. *Boston med. and surg. Journal.* 151, 1904 p. 2. *Zit. n. Zentralbl. f. Physiol.*
440. Phisalix, Über die Blutgerinnung bei der Viper. *C. r. soc. biol.* 51, 881—882 u. 865.
441. Pickering, Die Gerinnung des Blutes bei Albinos. *Journ. of Physiol.* 20, 310.
442. Rywosch u. Berggrün, Über das Verhalten des leukäm. Blutes etc. *Wiener med. Wochenschr.* 1893. Nr. 50.
443. Sahli, Über das Wesen der Hämophilie. *Zeitschr. f. klin. Med.* 56, 264. 1905.
444. Silbermann, Über intravitale Blutgerinnungen etc. *Deutsche med. Wochenschr.* 1883. Nr. 25.
445. Snee, Hutchinson, Über die physikal. Natur der Blutkoagulation. *Proc. of Roy. Soc.* vol. 20, 442.
446. Stodel, Einfluss der Verdünnung auf die Zeit der Blutgerinnung. *C. r. soc. biol.* 55, 1352.
447. Tiegel, Notiz über Schlangenblut. *Pflügers Archiv.* 23, 278.
448. Wooldridge, Zur Gerinnung des Blutes. *Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt.* 1883, 389—393.
449. Derselbe, Beobachtungen über die Koagulation des Blutes. *Journ. of physiol.* 4, 367—369. 1884.
450. Derselbe, Über einen neuen Stoff des Blutplasmas. *Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt.* 1884, 313.
451. Derselbe, Übersicht einer Theorie der Blutgerinnung. *Beitr. z. Physiol. Festschrift f. C. Ludwig.* 1887, 221.
452. Derselbe, Beiträge zur Lehre von der Gerinnung. *Archiv f. Anat. u. Physiol.* 1888. 174.
453. Derselbe, Die Gerinnungsfrage. *Journ. of Physiol.* 10, 329—340.
454. Derselbe, Die Gerinnung des Blutes. Deutsch von M. v. Frey. Leipzig 1891.
455. Wright, Eine neue Methode der Bluttransfusion. *Brit. med. Journ.* Dec. 5. 1891.
456. Derselbe, Eine Methode zur Bestimmung der Gerinnbarkeit des Blutes. *Brit. med. Journ.* 29. Juli 1893. *Zit. n. Jahresber. f. Tierchemie.*
457. H. Vierordt, Bestimmung der Gerinnungszeit. *Arch. f. Heilkunde.* 19, 193. 1878.

Einige morphologische Arbeiten über Blutgerinnung.

458. Bayon, Leukocyten und Blutgerinnung. *Zeitschr. f. Biol.* 45, 104—112.
459. Bizzozero, Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose etc. *Virchows Archiv.* 90. 1882. 266—332.
460. Barker, Blutplättchen und Blutgerinnung. *Münch. med. Wochenschr.* 1904. 1189. *Pflügers Archiv.* 102, 36.
461. Dastre, Über die Anfangsursachen der Gerinnung. *C. r. soc. biol.* 55, 32, 1342.
462. Derselbe, Vitale Resistenz der Leukocyten beim Vorgang der Gerinnung. *C. r. soc. biol.* 55, 32, 1343.
463. Ducceschi, Über eine makroskopische Veränderung des Blutes etc. *Rendiconti della R. Acad. dei Lincei.* 12. Ser 5. 1 sem. 94.

464. Eberth u. Schimmelbusch, Über das Verhältnis von Thrombose und Blutgerinnung. Fortschr. d. Med. 4, 115—123.
465. Feldbausch, Der Einfluss verschiedener Stoffe auf die roten Blutkörperchen und die Bedeutung der letzteren für die Gerinnung. Virchows Archiv. 155, 135—164.
466. Griesbach, Zur Frage nach der Blutgerinnung. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1892. 497.
467. Derselbe, Beiträge zur Kenntnis des Blutes. Pflügers Archiv. 50, 473—550.
468. Gürber, Weisse Blutkörperchen und Blutgerinnung. Sitzungsber. d. physik.-med. Gesellschaft. Würzburg. 1892, 95—100.
469. Hauser, Ein Beitrag zur Lehre von der pathologischen Fibringerinnung. Deutsch. Archiv f. klin. Med. 50, 363—380.
470. Derselbe, Über die Bedeutung der sogen. Gerinnungszentren etc. Virchows Archiv. 154, 335—349.
471. Haykraft u. Carlier, Morphologische Veränderungen, [welche im menschlichen Blut während der Koagulation eintreten. Journ. of anat. and physiol. 22, 582—592. Zit. nach Jahresber. f. Tierchemie.
472. Hlava, Die Beziehungen der Blutplättchen etc. Archiv f. exper. Pathol. 17, 392. 1883.
473. Krüger, Zur Frage über die Faserstoffgerinnung etc. Zeitschr. f. Biol. 24, 189 (gegen Wooldridge).
474. Lilienfeld, Über die chemische Beschaffenheit und Abstammung der Plättchen. Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1891, 536—540.
475. Löwit, Beiträge zur Lehre von der Blutgerinnung. I. Wiener akad. Sitzungsber. 89, 270 u. 90, 80. 1884.
476. Derselbe, Weitere Beobachtungen über Blutplättchen und Thrombose. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 24, 188.
477. Derselbe, Über die Beziehungen der weissen Blutkörperchen zur Blutgerinnung. Zieglers u. Nauwercks Beitr. z. path. Anat. 5, 469.
478. Derselbe, Die Blutplättchen, ihre anatomische und chemische Bedeutung. Ergebn. d. allgem. Pathol. 2. 1897, (für 1895).
479. Loeb, Über die Bedeutung der Blutkörperchen für die Blutgerinnung und die Entzündung einiger Arthropoden etc. Virchows Archiv. 173, 35—113.
480. Morawitz, Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. 2. Archiv f. klin. Med. 79, 215.
481. Mosen, Die Herstellung wägbarer Mengen von Blutplättchen. Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1893, 352—367.
482. Pratt, Beobachtungen über die Gerinnungszeit des Blutes und die Blutplättchen. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 49, 299—306.
483. Rütchel u. Spitta, Einige Beobachtungen über Blutgerinnung und Leukocyten. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 49, 285—289.
484. Salvioli, Über die Beteiligung der Leukocyten an der Blutgerinnung. Arch. ital. de biol. 18. 1892. 318.
485. Schwalbe, G., Die Blutplättchen etc. Ergeb. d. allg. Pathol. 8. 1904 (für 1902) 150.
486. Stassano u. Billon, Der Gehalt des Blutes an Fibrinferment ist seinem Reichtum an Leukocyten proportional. C. r. soc. biol. 55, 509—511.
487. Derselbe, Einfluss der intravaskulären Leukolyse auf die Koagulation des Blutes. C. r. 129, 610—613.
488. Derselbe, Rolle der verschiedenen Arten von Leukocyten bei der Blutgerinnung. C. r. soc. biol. 55, 32, 1352.
489. Wooldridge, Zur Frage der Blutgerinnung. Zeitschr. f. Biol. 24, 562—563 (gegen Krüger).
490. Zanfrongini, Verhältnis der Leukocyten zur Gerinnung des Blutes. Soc. med. chir. di Modena. 1901. Jan. Febr. Zit. nach Zentralbl. f. Physiol.

In der vorstehenden Literaturübersicht ist der Versuch gemacht worden, die vielfach verstreuten Angaben über die Chemie der Blutgerinnung sammeln und nach bestimmten Gesichtspunkten zu gruppieren. Die Zusammenstellung, die bis zum Jahre 1904 reicht und einige Arbeiten aus dem Jahre 1905 noch berücksichtigt, macht keinen Anspruch auf Vollständigkeit, insofern als besonders die ältere Literatur, die für die Entwicklung der modernen Blutgerinnungslehre von geringerer Bedeutung ist, nur soweit erwähnt wurde, als es der Rahmen des Referates erfordert. Ausführliche Zusammenstellungen über die älteren Anschauungen finden sich besonders bei Schröder van der Kolk (10) und Nasse (8). Auch die umfangreiche Literatur über die Morphologie der Blutgerinnung soll hier nicht Gegenstand einer eingehenderen Erörterung sein, sondern nur soweit berührt werden, wo es zum Verständnis der chemischen Vorgänge notwendig erscheint. Nähere Angaben über die Morphologie der Blutgerinnung bringen die Zusammenstellungen von Löwit (478), Ziegler (12) und Schwalbe (485).

I. Die Anschauungen über die Blutgerinnung bis auf Alexander Schmidt (1861)¹⁾.

Es ist natürlich, dass eine so auffallende Erscheinung wie die Gerinnung des Blutes schon seit alter Zeit das Bestreben geweckt hat, in deren Ursache einzudringen; es kann daher nicht wundernehmen, dass seit dem Beginn der naturwissenschaftlichen Forschung es nie an Hypothesen und Theorien gefehlt hat, die eine Erklärung der Gerinnungserscheinungen zu geben suchten. Ungemein zahlreich sind besonders die Arbeiten aus der Zeit der Humoralpathologie, was verständlich erscheint, da man in der damaligen Zeit als die Fibrinkrasen in der Pathologie eine so grosse Rolle spielten, hoffte, durch Erforschung der Veränderungen des Blutes, besonders seines Eiweiss- und Fibringehaltes und seiner Gerinnbarkeit, wichtige Einblicke in die Pathogenese vieler Krankheiten zu gewinnen. Diese Vorstellungen haben sich bis tief in das vorige Jahrhundert hinein erhalten und finden z. B. noch deutlich Ausdruck in einer interessanten Arbeit von Wunderlich (40).

Man kann die sehr zahlreichen Theorien, die bis in die Mitte des vorigen Jahrhunderts zur Erklärung der Gerinnung des Blutes aufgestellt worden sind, in zwei grosse Gruppen scheiden: In der ersten Gruppe kann man die Vorstellungen vereinigen, welche davon ausgehen, dass das Blut während der Gerinnung an sich völlig unverändert bleibt, aber wegen der veränderten äusseren Bedingungen eine feste Beschaffenheit annimmt. Die zweite Gruppe dagegen umfasst die Theorien, die weniger physikalische als chemische Vorgänge

¹⁾ Die in diesem Kapitel gegebene Darstellung verdanke ich zum grössten Teil Notizen, die mir von Herrn Dr. Heubner in liebenswürdigster Weise zur Verfügung gestellt wurden.

gänge für das Zustandekommen der Gerinnung verantwortlich machen. Die Autoren, welche diese Anschauungsweise vertreten, nehmen an, dass ein oder mehrere Substanzen im Blute während der Gerinnung entweichen, zusammen-treten, sich ausscheiden oder aufeinander wirken und dadurch, durch chemische Veränderungen also, die Ausscheidung eines neuen, vorher nicht vorhandenen, schwer löslichen Körpers, des Fibrins oder Faserstoffes, veranlassen.

Unter den physikalischen Einflüssen, denen man die Blutgerinnung zuschreiben konnte, lag es am nächsten vor allem an die Abkühlung zu denken, um so mehr, als dem naiven Beobachter sich unwillkürlich eine Parallele zwischen dem Gefrieren von Flüssigkeiten und der Blutgerinnung aufdrängen musste. Dementsprechend finden sich auch bei Hippokrates (27) und Aristoteles (14) Ausführungen, die sich mit der Erklärung der Blutgerinnung durch Kälte beschäftigen. Noch in neuerer Zeit tauchte neben vielen anderen Theorien diese älteste Vorstellung immer wieder auf und wurde nach Schröder van der Kolk (10) im 17. Jahrhundert von J. Bohn, F. Hoffmann und Ludwig vertreten. Noch im Jahre 1760 beschäftigt sich eine sehr eingehende Dissertation von Butt (20) damit, alle Verschiedenheiten der Gerinnung von der schnelleren oder langsameren Einwirkung der Kälte herzuleiten, indem Butt sich vorstellt, dass das Blut einer übersättigten Lösung des Faserstoffes gleiche, der bei der Abkühlung zum Teil auskristallisiert. Erst William Hewson (26) beseitigte ein für allemal die Möglichkeit, die Kälte als ursächliches Moment für die Gerinnung verantwortlich zu machen, durch den Nachweis, dass Blut gefrieren kann, nach dem Auftauen zunächst flüssig ist und dann erst gerinnt.

Ein zweites Moment, das zur physikalischen Erklärung der Gerinnungsvorgänge herangezogen wurde, ist das Aufhören der natürlichen Bewegung des Blutes. Man nahm vielfach an, im Blute sei eine Aufschwemmung fester Substanzen vorhanden, die während des Kreislaufes fein verteilt würden, sich in der Ruhe aber leicht absetzten; daher wird die Gerinnung in alten Büchern oft als *Separatio* bezeichnet, nämlich Trennung der festen von den flüssigen Elementen. Als Vertreter dieser Richtung nennt Schröder van der Kolk (10) J. N. Pechlin, Boerhaave und van Swieten. Auch Albrecht von Haller (24) nahm eine Anziehungskraft der Blutkörperchen untereinander an, die nur durch die schnelle Bewegung fortwährend überwunden würde. Ähnlichen Vorstellungen neigte auch Schröder van der Kolk (10) zu; nach ihm ist der flüssige Zustand des Blutes ein erzwungener und nur durch die schnelle Bewegung bedingt, da der Sauerstoff der Atmung das Bestreben habe den Faserstoff in kristallisierter Form abzuscheiden.

Dieser Auffassung gegenüber wies jedoch John Hunter (29) nachdrücklich darauf hin, dass Bewegungslosigkeit an sich die Gerinnung nicht bedingt, da einerseits Blut in den Gefäßen längere Zeit stagnieren kann,

ohne zu gerinnen, andererseits aber das Schlagen des Blutes die Gerinnung nicht hemmt, sondern sogar befördert. Auch wandte sich Hunter gegen die Theorien, welche die Berührung des Blutes mit der atmosphärischen Luft als Ursache der Gerinnung ansprachen, indem er auf einfache Tatsachen wie das Flüssigbleiben des Menstrualblutes, das Gerinnen in Exsudaten usw. aufmerksam machte. Einige Forscher glaubten nämlich die Berührung des Blutes mit der Luft oder überhaupt mit Fremdkörpern als Gerinnungsursache ansehen zu müssen. Unter diesen nennt Schröder (10): Mercurialis und Helvetius. Hewson (26) suchte diese Lehre experimentell zu sichern. Ihrem Wesen nach gehören auch die Theorien hierher, die das Problem gewissermassen umkehren, indem sie den festen Aggregatzustand des Blutes als den normalen ansehen und seine Verflüssigung im lebenden Körper der „Lebenskraft“ zuschreiben. Soweit diese Theorien nicht einfach Umschreibungen des Nichtwissens sind, führen sie eben auch darauf hinaus, dass die Änderung des physikalischen Kontaktes die Gerinnung auslöst. In dieser Weise spricht sich z. B. Hunter (29), der gerade die Kontaktwirkung der Luft anfangs leugnete, später selbst aus: „Wo ein hinlängliches Mass von Lebenskraft ist, da sind die Gefässe auch fähig, das Blut flüssig zu erhalten.“ Hunter fand zahlreiche Anhänger, unter denen Schröder (10) Levison, Dumas, Sprengel, Burdach, Parmentier und Deyeux hervorhebt, während Hendy, Blumenbach, Kreysig und Roose sich gegen diese Theorie wandten, ohne freilich selbst eine bessere an deren Stelle setzen zu können. Viele Jahre später entwickelte, wie gezeigt werden soll, Brücke (17) eine Theorie, die sich in einigen Punkten mit der von Hunter ausgesprochenen berührt.

Die zweite, chemische Gruppe der Gerinnungstheorien, die also einen Stoffumsatz irgend welcher Art zur Grundlage hat, reicht ebenfalls weit in das Altertum zurück. Galen (21) gab dieser Auffassung den allgemeinsten Ausdruck: „Die Umwandlung zum Gerinnsel ist der Weg zur Zersetzung.“ Viel präziser führt Harvey (25) aus, dass die Teile des geronnenen Blutes sich erst durch die Verderbnis und Auflösung des Todes bilden und im lebenden Blute nicht vorhanden sind. Dass es nicht an Versuchen gefehlt hat im Gegensatz hierzu aus der Gerinnung eine letzte energische Lebensäusserung des Blutes zu machen, sei nur nebenbei erwähnt. Wie nun im einzelnen die Zersetzung des Blutes vor sich gehe und zur Bildung eines unlöslichen Körpers führe, darüber gingen die Ansichten sehr weit auseinander und sind ja auch bis heute nicht vollständig geklärt. Eine mehr morphologische als chemische Betrachtungsweise legte Home (28) und nach ihm Prévost und Dumas (35) ihrer Vorstellung zugrunde, indem sie auf ältere Anschauungen zurückgreifend aus dem Zusammentreten der Blutkörperchen die Faserstoffbildung herleiten. Ein Blutkörperchen bestehe aus einer blasenartigen Farbstoffhülle und einem Faserstoffkern. Die Kerne haben

das Bestreben miteinander zu verkleben, werden aber durch die isolierende Hülle daran gehindert. Diese Hülle werde im absterbenden Blute mehr oder weniger geschädigt, der Farbstoff trete ins Plasma über, die zurückbleibenden nackten Kerne folgen der Anziehungskraft und bilden durch ihre Verschmelzung das Fibrin. Obwohl diese Vorstellung besonders durch Berzelius (15) und Johannes Müller (33) bekämpft und widerlegt wurde, ist sie doch noch sehr lange immer wieder aufgetreten. So vertrat Mosso (143) noch vor nicht sehr langer Zeit die Entstehung des Fibrins aus den roten Blutkörperchen, und noch in allerneuester Zeit wird namentlich von morphologischer Seite die Entstehung des Fibrins durch den extravaskulären Zerfall geformter Elemente angenommen (z. B. Bürker [460]).

Der berühmte und häufig erwähnte Versuch von Johannes Müller (33), durch den er die Existenz des Faserstoffes in gelöster Form im Plasma bewiesen zu haben glaubte, bestand darin, dass er Froschblut in starker Zuckerlösung auffing, die Blutkörperchen abfiltrierte und in dem klaren Filtrat typische Faserstoffausscheidung hervorrufen konnte. Übrigens äusserte sich Müller nicht darüber, wie man sich den Übergang des „gelösten“ Faserstoffes in den festen vorzustellen habe. Andere, weniger zurückhaltende Beobachter sprachen sich hierüber nach den allerverschiedensten, oft geradezu entgegengesetzten Richtungen aus. So finden sich Angaben, die der Bildung einer Säure, besonders der Kohlensäure, der Einwirkung von Sauerstoff, von Ammoniak usw. einen wesentlichen Einfluss bei der Blutgerinnung zuschreiben. Diese Theorien liegen zum Teil noch nicht so sehr weit zurück, sogar viele Jahre nachdem die Untersuchungen von Denis (102) und Alexander Schmidt (41, 42) der Blutgerinnungslehre eine sichere experimentelle Grundlage gegeben hatten, tauchen diese obsoleten Vorstellungen immer wieder von neuem auf (z. B. Mathieu und Urbain [31, 32]).

Die Bedeutung der Sauerstoffeinwirkung wurde zuletzt von Virchow (39) vertreten. Aber Virchow beschränkte sich nicht auf diese wenig ansprechende Annahme, sondern machte, sorgfältig analysierend, einen wesentlichen Fortschritt, indem er die Ansicht aussprach, dass der Faserstoff in den Flüssigkeiten nicht als isomeres flüssiges Fibrin präexistieren könne, sondern in Form einer ganz andere Eigenschaften besitzenden Vorstufe, eines „Fibrinogens“. Eindringlich weist Virchow auf die Wichtigkeit einer genaueren Untersuchung der Exsudatflüssigkeiten hin, die vielleicht Anhaltspunkte für die Erklärung der Gerinnung des Blutes liefern könnte. Wie später gezeigt werden soll, ist Alexander Schmidt dieser Anregung mit dem grössten Erfolge nachgekommen. Virchow war jedoch nicht der erste, der die Bedeutung der Exsudate für die Gerinnungsfrage erkannte. Schon mehrere Jahre früher zeigte Buchanan (19), dass das gelöste Fibrin an sich keineswegs die Neigung hat zu gerinnen, sondern sich auch ausserhalb des Körpers in flüssigem Zustande erhalten kann, und dass erst ein zweites hineingebrachtes

Agens die Gerinnung auslöst. Buchanan experimentierte mit Hydrocoele-
flüssigkeit, die an sich völlig flüssig blieb und erst gerann, wenn etwas
Serum oder ein Blutgerinnsel hineingebracht wurde. Nach Buchanan
sind also zur Gerinnung zwei Substanzen nötig: erstens das an sich un-
veränderliche flüssige Fibrin und zweitens eine Substanz, die imstande ist,
auf das Fibrin einzuwirken und es in den unlöslichen Zustand überzu-
führen. Man sieht hieraus, wie eng sich diese Vorstellungen mit der später
von Schmidt vertretenen Gerinnungslehre berühren und wie sich hier be-
reits die Anschauungen finden, welche die Grundlage der modernen Ge-
rinnungslehre geworden sind. Buchanan suchte auch schon die Natur
dieses zweiten, rätselhaften Körpers, der Fibrin in die unlösliche Form um-
wandelt, zu ergründen; er fand ihn im Serum auch dann noch, wenn er alle
Blutkörperchen möglichst entfernt hatte. Er schloss daraus, dass der Körper
sich unter gewissen Umständen gelöst im Serum finden könne. Mannigfache
Versuche belehrten aber Buchanan bereits, dass dieser koagulierende Körper
nicht im Serum entsteht, sondern den geformten Elementen entstammt.
Buchanan konnte bereits mit Wahrscheinlichkeit die weissen Blutkörperchen
als die Quelle der wirksamen Substanz bezeichnen; denn er wies nach, dass
im sedimentierten und geronnenen Blut gerade der Teil des Gerinnsels, der
die weissen Blutkörperchen enthielt, eine besonders stark koagulierende
Kraft besass. Eine ähnliche Wirkung hatten auch Eiterkörperchen und eine
Reihe anderer Gewebe.

Man ersieht hieraus, dass eigentlich Buchanan als Begründer der
modernen Gerinnungslehre anzusehen ist. Dadurch werden aber die Verdienste
seiner Nachfolger nicht geschmälert; denn Buchanans Entdeckungen waren
in weiteren Kreisen nicht bekannt geworden oder hatten keine Beachtung ge-
funden. Alexander Schmidt ist selbständig und unabhängig von
Buchanan zu ähnlichen Anschauungen gelangt.

Neben der Arbeit von Buchanan sind besonders noch zwei wichtige
Untersuchungen aus dieser Zeit zu nennen, die den Boden für die moderne
Gerinnungslehre vorbereiteten. Es sind das die Mitteilungen von Brücke (17)
und Denis (102, 103).

Brücke zeigte, dass die Gefässwand eine wichtige Rolle beim Flüssig-
bleiben des Blutes spielt. Es gelang ihm nämlich Blut in einem Schild-
krötenherzen bei niedriger Temperatur tagelang im flüssigen Zustande zu er-
halten. Sobald das Blut mit anderen Körpern in Berührung kommt, gerinnt
es in kürzester Zeit. Wie ist nun dieser Einfluss zu erklären? Eine be-
stimmte Auffassung wollte Brücke nicht aussprechen, meinte aber doch,
dass die Gefässwand dem Blute gegenüber nicht einfach als indifferent zu
betrachten sei, sondern dass sie in irgend einer noch unbekannten Weise der
Neigung zur Gerinnung entgegenwirke. Weniger fruchtbar waren Brückes
Vorstellungen über den Vorgang der Gerinnung selbst, wenn er annahm,

dass es überhaupt keine besondere Vorstufe des Fibrins im Plasma gäbe, sondern dass ein Teil der Plasmaeiweisskörper, des „Albumin“, durch irgend welche noch unbekannten Einflüsse, etwa durch die Einwirkung einer Säure, als Fibrin ausgefällt werde.

Im Gegensatz zu dieser Auffassung machte Denis (102, 103) den Versuch das von Virchow (39) hypothetisch postulierte Fibrinogen zu isolieren. Er bediente sich hierzu der Salzfällung, einer Methode, die später für die Gerinnungslehre so ausserordentlich fruchtbar werden sollte und die hier zum erstenmal, soweit der Verfasser sehen kann, angewendet wurde. Denis fing das Blut in $\frac{1}{6}$ Volumen gesättigter Natriumsulfatlösung auf, wodurch die Gerinnung verhindert wurde, liess die Blutkörperchen absitzen und filtrierte das so erhaltene Salzblutplasma. Durch Sättigung mit Kochsalz wurde ein Niederschlag eines Eiweisskörpers gewonnen, der mit Kochsalzlösung ausgewaschen und in Wasser gelöst wurde. Die farblose Lösung dieses Eiweisskörpers, den Denis zuerst als Serofibrin, später als Plasmin bezeichnete, gerann nach kurzer Zeit spontan und lieferte Fibrin. Das von Denis auf diese Weise erhaltene Fibrin zeigte nicht immer die gleichen Eigenschaften, was, wie Hammarsten (123) später dartat, auf die mehr oder minder reichliche Beimengung von Paraglobulin oder Leukocyten zurückzuführen ist, worauf später noch näher eingegangen werden soll. Welche Veränderungen den Übergang des Plasmins, oder wie es Denis gelegentlich auch nannte, des Fibrinogens in Fibrin bewirken, wird vollständig offen gelassen.

Fasst man den Stand der Gerinnungsfrage um das Jahr 1860 zusammen, so muss man sagen, dass eine allgemein anerkannte Theorie der Blutgerinnung damals nicht existierte. Alle Theorien, die bis dahin aufgestellt waren, hatten durch die Tatsachen keine Bestätigung gefunden. Man wusste, besonders durch die Untersuchungen von Brücke (17), dass bei der Gerinnung weder ein Gas in die Luft entweicht, noch etwas aus der Luft aufgenommen wird. Die Gerinnung des Blutes musste in inneren, im Blute selbst gelegenen Momenten gesucht werden, die vorerst noch ganz unbekannt waren.

Diesen mehr negativen Resultaten standen nur wenige positive Befunde gegenüber, welche die Grundlage auch unserer heutigen Gerinnungstheorie bilden. Dazu gehört der von Denis (102, 103) geführte Nachweis der Existenz einer gelösten Vorstufe des Fibrins, eines Fibrinogens oder Plasmins, die von Brücke (17) betonte Tatsache der gerinnungsverhindernden Wirkung der normalen, lebenden Gefässwand und die Resultate der Untersuchungen Buchanans (19), die jedoch keine weitere Verbreitung gefunden hatten.

Hier setzten die grundlegenden Untersuchungen Alexander Schmidts ein, der in jahrzehntelanger mühevoller Arbeit die Basis der heutigen Gerinnungslehre schuf. Gewiss muss zugegeben werden, dass Schmidt nicht

in allen Punkten Recht behalten und zuweilen etwas hartnäckig und ohne gebührende Rücksichtnahme auf die Resultate anderer Untersucher an seinen Theorien festgehalten hat. Aber dadurch können seine Verdienste nicht herabgesetzt werden; denn an seinen Namen knüpft sich neben zahlreichen Einzelheiten, deren Bedeutung zum Teil erst in neuerer Zeit erkannt worden ist, die Entdeckung zweier fundamentaler Tatsachen: das ist erstens die Erkenntnis der Bedeutung, welche die Zellen des Blutes für den Vorgang der Blutgerinnung haben, und zweitens der Nachweis, dass die Blutgerinnung ein fermentativer Vorgang ist. Die erste Tatsache erscheint jetzt fast selbstverständlich. In der damaligen Zeit aber, als die Gerinnungsforschung noch stark unter dem Einfluss der Anschauungen von Johannes Müller (33) stand, der die Entbehrlichkeit der Zellen für den Vorgang der Gerinnung dargetan zu haben schien, war die Schmidtsche Lehre durchaus neu und bedeutete einen wesentlichen Fortschritt. Nicht minder hoch ist die Entdeckung des Fibrinfermentes einzuschätzen, obwohl Schmidt hierbei schon mehrere Vorgänger, besonders Buchanan (19) und Brücke (17) gehabt hatte, die beide in ihren Arbeiten die Ähnlichkeit der Fibringerinnung mit der Labwirkung hervorheben.

II. Die Entwicklung der Gerinnungslehre bis 1890.

(Arbeiten von Schmidt und Hammarsten.)

Alexander Schmidt ging in seinen ersten, 1861 und 1862 erschienenen Arbeiten (41, 42) ähnlich wie Buchanan (19) von Beobachtungen aus, die er an Transsudaten, denen Blutserum zugesetzt war, machen konnte. Man wusste, dass es Transsudate gibt, welche entweder schon innerhalb des Körpers gerinnen oder ausserhalb desselben bald ein Gerinnsel absetzen. Im Gegensatz dazu kannte man andere, besonders die Hydroceleflüssigkeit, peritoneale und perikardiale Höhlenflüssigkeiten usw., welche auch ausserhalb des Körpers vollständig flüssig bleiben. Man nahm an, dass diesen Flüssigkeiten, ebenso wie dem Blutserum, das Substrat der Gerinnung abgeht und nannte sie deswegen seröse Flüssigkeiten. Schmidt zeigte nun, dass diese serösen Flüssigkeiten auf Zusatz von Blutserum ein ganz typisches Gerinnsel bilden, sie enthalten also eine Substanz, welche an sich vollständig flüssig bleibt, aber schnell sich in typischen Faserstoff umwandelt, sobald sie mit einem im Blutserum enthaltenen Körper zusammentritt. Diese beiden hypothetischen Substanzen bezeichnet Schmidt als Fibringeneratoren, und nennt den in den Transsudaten enthaltenen Eiweisskörper im Anschluss an Virchow (39) fibrinogene Substanz und den im Serum vorhandenen fibrinoplastische Substanz. Die Isolierung dieser Körper war nun die nächste Aufgabe: Die fibrinoplastische Substanz wird aus stark ver-

dünntem Blutserum durch Fällen mit CO_2 erhalten. Es zeigte sich, dass die gesamte fibrinoplastische Fähigkeit dem entstandenen Eiweissniederschlag anhaftete, während das Filtrat des Serums fibrinoplastisch vollkommen unwirksam war. Ebenso gelingt es aus den fibrinogenen oder „proplastischen“ (d. h. spontan nicht gerinnenden) Körperhöhlenflüssigkeiten durch Verdünnen mit Wasser und nachfolgendes Ansäuern, oder durch Dialyse und auch durch Fällung mit Kochsalz einen Eiweisskörper zu isolieren, der mit der fibrinoplastischen Substanz des Serums Fibrin liefert. Überlegungen über die Natur der fibrinoplastischen Substanz liessen Alexander Schmidt zunächst an ein Ferment denken, da bei der Gerinnung der Transsudate mit Blutserum zwar alle fibrinogene, nie aber alle fibrinoplastische Substanz verbraucht wird, so dass die bei der künstlichen Gerinnung abgepresste Flüssigkeit ebenso wie Serum in anderen fibrinogenen Flüssigkeiten Gerinnung hervorrufen kann. Aber Schmidt liess diesen Gedanken bald fallen, denn die Tatsache, dass dieses „Pseudoserum“ nur eine sehr schwache Wirksamkeit besitzt, die Möglichkeit des Verbrauches der fibrinoplastischen Substanz also, sowie die Proportionalität zwischen der Menge der fibrinoplastischen Substanz und der des ausgeschiedenen Fibrins sprachen ihm gegen die fermentative Natur des Vorganges. Auf Grund der hier erwähnten Versuche, denen sich noch zahlreiche andere anreihen, stellte Schmidt (41, 42) seine erste Gerinnungstheorie auf. Er nahm an, dass die Gerinnung durch einen Zusammentritt der fibrinogenen und der fibrinoplastischen Substanz zustande kommt, den man sich als eine chemische Verbindung der fibrinogenen mit der fibrinoplastischen Substanz vorzustellen hat, nicht etwa als eine Ausscheidung der einen Substanz durch die andere. Die Präexistenz eines flüssigen Faserstoffes wird geleugnet; denn das Fibrin muss als Produkt zweier früher getrennter Substanzen angesehen werden. Die Transsudate bleiben dauernd flüssig, weil sie zwar fibrinogene, aber keine fibrinoplastische Substanz enthalten; es ist nicht notwendig das voneinander abweichende Gerinnungsverhalten von Blut und Lymphe auf innere Unterschiede ihres Faserstoffes zu beziehen, wie Virchow (39) vermutet hatte. Auffallend ist es, dass gerade die an Zellen armen Flüssigkeiten nur eine sehr geringe Tendenz zur Gerinnung besitzen; das leitet darauf hin, den Zellen des Blutes als Träger oder Erzeuger einer die Gerinnung begünstigenden Substanz eine wichtige Rolle zuzuschreiben. Gestützt wird diese Annahme durch den Nachweis, dass defibriniertes Blut eine viel schnellere Ausscheidung von Fibrin bewirkt als zellfreies Serum. Die gleiche Beschleunigung der Gerinnung kann man auch durch Zusatz von reinen Hämoglobininlösungen bewirken. Die fibrinoplastische Substanz entstammt also wahrscheinlich den geformten Elementen. Eine gewisse Schwierigkeit bietet nach dieser Theorie die Erklärung des flüssigen Zustandes des Blutes im Organismus. Schmidt vermag sich hierüber nur hypothetisch zu äussern, indem er mehrere Möglich-

keiten hervorhebt, wie die hemmende Einwirkung von Alkali oder Veränderungen eines oder beider Fibringeneratoren schon während oder unmittelbar nach ihrer Entstehung aus den geformten Elementen. Von einem starken Zerfall der letzteren im extravaskulären Blute ist in diesen Arbeiten noch nicht die Rede.

Während die von Alexander Schmidt gefundenen Tatsachen unumstösslich waren, erhoben sich doch bald Stimmen gegen einzelne Punkte seiner Theorie. Man kann hier absehen von den Einwänden der Forscher, die wie Eichwald (107) auf alte, längst überholte Vorstellungen zurückgriffen und der CO_2 wieder eine wesentliche Rolle beim Gerinnungsvorgang zuschreiben wollten. Wichtiger waren die Bedenken, welche Brücke (18) gegen die Identifizierung des durch CO_2 fällbaren Eiweisses, des „Paraglobulins“ oder, wie es später genannt wurde, des Serumglobulins, mit der fibrinoplastischen Substanz geltend machte. Er äusserte die Ansicht, dass der fibrinoplastisch wirksame Körper vielleicht nur dem Paraglobulin anhaften könne, da der Niederschlag des Paraglobulins keineswegs eine erheblich stärkere koagulierende Wirkung hat als das Serum, in dem dieser Eiweiskörper ja nur in starker Verdünnung vorliegt. Wirklich reines Paraglobulin werde möglicherweise fibrinoplastisch ganz unwirksam sein. Es läge nahe, an die Beimengung eines Fermentes, des eigentlich wirksamen Körpers, zu denken. Alexander Schmidt verschloss sich diesen Einwänden nicht. Seine weiteren Forschungen brachten ihn zu der Überzeugung, dass seine Theorie nicht mehr allen Versuchsergebnissen entsprach, und er liess sie fallen, als er das Fibrinferment entdeckte (44). Neben den beiden Fibringeneratoren, die in wechselnden Mengenverhältnissen zusammentreten können, gibt es noch einen dritten Körper, der zur Gerinnung notwendig ist, obgleich er nicht Bestandteil des Faserstoffes und bei der Gerinnung nicht verbraucht wird. Folgende Gründe veranlassten Schmidt, die Notwendigkeit dieses dritten Körpers und seine Fermentnatur anzunehmen: Es gelingt zwar nicht vollkommen, fermentfreie fibrinoplastische Substanz zu gewinnen, wohl aber eine globulinfreie Lösung von Fibrinferment, welche imstande ist in geeigneten Flüssigkeiten, z. B. verdünntem Salzplasma oder abgekühltem Plasma die Gerinnung einzuleiten oder doch stark zu beschleunigen. Für die Fermentnatur des Körpers sprechen zahlreiche Gründe:

1. Beliebig kleine Mengen desselben können eine erschöpfende Fibrinausscheidung erzeugen.
2. Das künstliche Serum enthält nach der Gerinnung noch unverbrauchtes Ferment, mit dem man noch mehrere Male Gerinnung hervorrufen kann.
3. Durch Erhitzen auf 100° wird der Körper unwirksam, das Optimum der Wirkung liegt bei 37° , durch Kälte wird die Wirkung des Körpers gehemmt.

4. Alkalien und Säuren hemmen, Neutralsalze in geringeren Konzentrationen begünstigen die Wirkung.
5. Man kann starke Fermentlösungen herstellen, die nur eine Spur organischer Substanz enthalten und fast eiweissfrei sind.

Die Bereitung des Fermentes geschieht nach Schmidt (44) durch Koagulation des Blutserums mit der mehrfachen Menge Alkohol, durch dessen Einwirkung die Eiweisskörper nach längerer Zeit fast vollständig unlöslich werden, während die Löslichkeit des Fermentes nicht in demselben Masse geschädigt wird. Durch Extraktion des getrockneten Koagulum mit Wasser werden sehr eiweissarme, gut wirksame Fermentlösungen erhalten. Über die Art der Wirkung des Fibrinfermentes auf die beiden Fibringeneratoren konnte eine befriedigende Antwort vorerst nicht gegeben werden, und es waren verschiedene Möglichkeiten denkbar.

In den nachfolgenden Jahren erschienen in rascher Folge eine Reihe von Mitteilungen von Schmidt (45—47), die sich besonders mit der Entstehung des Fibrinfermentes, der Beteiligung der geformten Elemente an der Blutgerinnung und der Wirkung der Neutralsalze beschäftigten.

Im Jahre 1876 gab Schmidt (49) eine zusammenfassende Darstellung der Resultate seiner bisherigen Untersuchungen, auf die hier etwas näher eingegangen werden soll, weil sie einen gewissen Abschluss bildet, und weil von hier eine neue Periode in der Gerinnungslehre beginnt.

Schmidt definiert hier die Faserstoffgerinnung als einen Umsetzungsprozess, bei welchem unter Einwirkung eines spezifischen Fermentes, des Fibrinfermentes, und bei Gegenwart gewisser Mengen von neutralen Alkalisalzen aus zwei ursprünglich löslichen Eiweisskörpern ein unlösliches Produkt, das Fibrin, entsteht. Das zirkulierende Blut ist flüssig, weil es kein Fibrinferment enthält, was man durch Auffangen des unmittelbar aus den Gefässen tretenden Blutes in Alkohol beweisen kann. Das Ferment entsteht erst in den gerinnenden Flüssigkeiten, wenn dieselben ihren natürlichen Existenzbedingungen entzogen sind, und zwar durch einen Zerfall der geformten Elemente, speziell der weissen Blutkörperchen. Verschiedene Beobachtungen veranlassen ihn gerade die weissen Blutkörperchen als Quellen des Fermentes anzusehen. Einmal sind die weissen Blutkörperchen diejenigen Elemente, welche bei der Gerinnung zum grössten Teil verschwinden, zerfallen; denn im Serum finden sich viel weniger Leukocyten als im Plasma, und in den Gerinnseln sind nur relativ wenige mit eingeschlossen. Dann geht die langsam eintretende Gerinnung im abgekühlten und sedimentierten Pferdeplasma stets von der Schicht der Leukocyten aus, während das darüber stehende Plasma sowohl als die Schicht der roten Blutkörperchen noch völlig flüssig ist. Endlich sprechen die Beobachtungen am Chylus, der Lymphe etc.,

kurz an Flüssigkeiten, die keine roten Blutkörperchen enthalten, wohl aber spontan gerinnen, gegen eine Beteiligung der roten Blutkörperchen bei der Bildung des Fibrinfermentes. Dagegen fällt den roten Blutkörperchen eine andere Rolle bei der Gerinnung zu, indem sie durch ihren Hämoglobingehalt die Gerinnung in hohem Grade katalytisch beschleunigen, wofür sich in den später erschienenen Arbeiten von Bojanus (58) und Sachs sendahl (84) Belege finden. Der extravaskuläre Zerfall der weissen Blutkörperchen veranlasst ausser der Entstehung des Fibrinfermentes noch einen Austritt von fibrinoplastischer Substanz, die sich im zirkulierenden Blute entweder gar nicht oder nur in Spuren vorfindet. In welcher Weise nun der Zusammentritt der beiden Fibringeneratoren zu Fibrin unter der Einwirkung des Fermentes stattfindet, ob es sich um einen Zusammenschluss unter Wasseraustritt handelt, oder ob das Molekül der fibrinoplastischen Substanz überhaupt nicht in den Fibrinkomplex mit übergeht, muss gänzlich offen bleiben. Soviel ist nur sicher, dass als Zwischenprodukt ein sogen. „lösliches Fibrin“ entsteht, das erst durch Alkalisalze in den unlöslichen Zustand, vielleicht durch Wasserentziehung, übergeführt wird, sodass sich hier, wie Schmidts Schüler Kieseritzky (71) später ausführt, eine gewisse Parallele zwischen der Gerinnung des Faserstoffes und der kolloidalen Kieselsäure findet. Neben dem Vorhandensein der Fibringeneratoren und des Fibrinfermentes ist also zur Gerinnung noch ein gewisser Gehalt an Neutralsalzen nötig. Höherer Gehalt an Salzen verhindert dagegen die Gerinnung, wie man schon aus den Untersuchungen von Denis (102) und Gautier (22) wusste; daher ist das Aufhängen des Blutes in Lösungen von Magnesium- oder Natriumsulfat oder Kochsalz eines der wichtigsten Verfahren, sich eine Reaktionsflüssigkeit auf Fibrinferment zu verschaffen.

Einen schwachen Punkt bietet diese Gerinnungstheorie, nämlich die Beteiligung der fibrinoplastischen Substanz. Das ist Schmidt nicht entgangen und er erwog bereits die Möglichkeit, die Gerinnung von der Einwirkung des Fibrinfermentes auf nur einen Fibringenerator, das Fibrinogen, abhängig zu machen und die fibrinoplastische Substanz ganz fallen zu lassen. Aus mehreren Gründen lehnte er jedoch diese einfache Anschauung ab, vor allem deswegen, weil er nicht so selten gerinnungsfähige Körperflüssigkeiten fand, die auf Zusatz von Fibrinferment allein nicht gerinnen, sondern erst noch einer Beigabe von fibrinoplastischer Substanz bedürfen. Die fibrinoplastische Substanz kann dabei selbst gänzlich frei von Fermentbeimengungen sein, wie man sie z. B. aus dem Eierklar gewinnen kann. Schmidt sah darin einen sicheren Beweis dafür, dass diese Körperhöhlenflüssigkeiten keine fibrinoplastische Substanz enthalten und dass letztere für die Gerinnung notwendig ist. Daneben sprachen auch andere Beobachtungen wie z. B. die Abhängigkeit des Fibringewichtes von der Menge der fibrinoplastischen Substanz für die Bedeutung der letzteren.

So stand die Lehre Alexander Schmidts als ein stolzes, im Rohbau vollendetes Gebäude da. Sie schien sowohl die Ursachen der Gerinnung als auch die des flüssigen Zustandes des Blutes in genügender Weise zu erklären und damit die Frage der Blutgerinnung zu einem gewissen Abschluss zu bringen, soweit bei wissenschaftlichen Problemen davon überhaupt gesprochen werden kann. Aber während Schmidt und seine zahlreichen Schüler in den folgenden Jahren eifrig mit dem weiteren Ausbau der Gerinnungslehre beschäftigt waren, erhoben sich von verschiedenen Seiten gewichtige Einwände gegen viele Punkte der Auffassung Alexander Schmidts.

Der erste, der zu der Schmidtschen Gerinnungstheorie Stellung nahm, war, soviel der Verf. ersehen kann, Hammarsten (117). Hammarsten stellte sich zwar insofern auf den Standpunkt Alexander Schmidts, als er die fermentative Natur des Gerinnungsvorganges anerkannte, ebenso wie die Bedeutung der fibrinogenen Substanz, wich aber darin von Schmidt ab, dass er die fibrinoplastische Substanz oder das Paraglobulin, wie er diesen Körper nach dem Vorgang von Brücke (18) nannte, nicht als ein notwendiges Substrat der Gerinnung ansah. Hammarstens Untersuchungen (117—123), die zunächst im wesentlichen auf eine Reindarstellung der einzelnen für die Gerinnung wesentlichen Körper hienzielen, führten ihn zu dem Resultat, dass die Gerinnung durch die fermentative Umwandlung nur eines Eiweisskörpers, des Fibrinogens, zustande kommt. Der Beweis wird dadurch erbracht, dass Fibrinogen und Fibrinferment frei von Paraglobulin gewonnen werden und zusammen ein typisches Gerinnsel ergeben. Die Darstellung des Fibrinogens geschieht, wie es auch mit geringen Modifikationen noch heute üblich ist, durch Fällung desselben mit dem gleichen Volumen gesättigter Kochsalzlösung aus Magnesiumsulfatplasma und mehrfache Reinigung durch Auflösen in Wasser und Ausfällen mit Kochsalz. Die so gewonnene farblose Eiweisslösung bleibt für sich vollkommen flüssig. Sie enthält kein Paraglobulin mehr, was sich auf verschiedene Art, z. B. durch Bestimmung der Koagulationstemperatur, zeigen lässt, gerinnt aber trotzdem in typischer Weise mit einer paraglobulinfreien Fermentlösung, die nach einer einfachen Methode leicht erhalten werden kann.

Schmidt (48) suchte die Beweiskraft der Versuche Hammarstens, die einen wesentlichen Teil seiner Gerinnungstheorie gefährdeten, abzuschwächen, indem er darauf verwies, dass Hammarstens Fibrinogenlösungen wahrscheinlich Paraglobulin enthalten hätten und dass es Exsudate gäbe, die zwar Fibrinogen enthalten, aber nicht mit Fibrinferment gerinnen. Aber auch diese Einwände wurden von Hammarsten (118), dem sich später noch Frédéricq (112—114) anschloss, völlig widerlegt, so dass man nicht mehr im Zweifel sein konnte, dass die fibrinoplastische Substanz nicht die ihr von Schmidt vindizierte Rolle spielen könne. Schmidt (55) selbst hat sich leider

nur sehr spät und auch da nur teilweise von der Unhaltbarkeit seiner Lehren überzeugen lassen.

Hammarstens Untersuchungen über den Gerinnungsvorgang, durch ihre Klarheit, Logik und Sorgfalt einen der wesentlichsten Fortschritte in der Gerinnungslehre kennzeichnen, führten nun nicht allein zu dem negativen Resultat der Entbehrlichkeit des Paraglobulins, sondern sie gaben auch Auskunft über die Ursachen, die Schmidt zur Aufstellung seiner Theorie veranlasst hatten.

Zunächst geht aus den Beobachtungen Hammarstens (117—118) hervor, dass es gelingt jede fibrinogenhaltige Körperflüssigkeit durch Fibrinferment zum Gerinnen zu bringen. Die negativen Resultate Schmidts klären sich durch die Schwäche der von ihm verwendeten Fermentlösung und durch die Anwesenheit gerinnungshemmender Faktoren in den Transsudaten, deren Wirkung durch Zufügen von Paraglobulin abgeschwächt wird. In ähnlicher Weise hat man auch die Wirkung des Paraglobulins auf verschiedene Fibrinmenge zu deuten; auch hier ist anzunehmen, dass fibrinlösende Körper, vielleicht Salze, durch das Paraglobulin gebunden werden. Analoge Wirkungen, wie das Paraglobulin, haben hier auch andere Eiweisskörper, z. B. unreines Kasein, ja sogar Salze wie CaCl_2 , sodass von einer spezifischen Wirkung des Paraglobulins nicht die Rede sein kann. In den Fällen endlich, wo eine sichere fibrinoplastische Wirkung des Paraglobulins niederschlags beobachtet wird, handelt es sich jedesmal um Verunreinigung mit Fibrinferment; denn die Wirkung verschwindet, sobald man das Paraglobulin einige Zeit einer Temperatur von $56-59^\circ$ aussetzt, wodurch das Ferment unwirksam gemacht, das Paraglobulin aber noch nicht koaguliert wird. Ebenso gelingt es durch mehrfache Umfällung des Paraglobulins dasselbe frei von fibrinoplastischen Eigenschaften, d. h. von Fibrinferment zu erhalten.

Damit ist die Kette der Beweise, die Hammarsten gegen Schmidts Theorie ins Feld führte, noch nicht geschlossen. De Hammarsten (119) zeigte weiterhin, dass das Paraglobulin im Plasma sowohl wie im Serum und ebenso in allen Exsudaten vorkommt und zwar in weit grösserer Menge, als man bisher angenommen hatte, ja dass es vielfach mehr als 50% der gesamten Eiweissmenge in sich begreift. Hier war Schmidt offenbar ein Opfer der ungenügenden Methoden gewesen, die ihm zur Charakterisierung des Paraglobulins zur Verfügung standen, während Hammarsten sich der fraktionierten Fällung mit Magnesiumsulfat bediente. Mit dem Nachweis des Paraglobulins in den Transsudaten, die nach Schmidt mit Fibrinferment nicht gerinnen, fällt auch der letzte Grund, der da für die nötigen könnte in dem Paraglobulin eine notwendige Bedingung der Fibringerinnung zu sehen. Ebenso lässt die grosse Menge des im Plasma und im Serum gefundenen Paraglobulins die Möglichkeit kaum zu, dass dasselbe

sch einen extravaskulären Zerfall der Leukocyten erst frei geworden sei, Schmidt vermutet hatte; vielmehr ist es wahrscheinlich, dass das Paraglobulin bereits im zirkulierenden Plasma vorhanden ist und bei der Gerinnung nur eine geringe Zunahme erfährt.

Auch die durch Analysen gefundenen Stickstoff-Werte des Fibrins einerseits, des Paraglobulins und Fibrinogens andererseits sprechen nicht für eine Entstehung des ersteren durch einen Zusammentritt der beiden anderen Eisskörper. (Das hatte übrigens, wie hier bemerkt werden soll, Schmidt bei der Entdeckung des Fibrinfermentes auch nicht mehr behauptet).

Hammarsten (118) wendete sich noch gegen einen weiteren Punkt Schmidtschen Gerinnungslehre. Dieser hatte angenommen, dass bei Gerinnung aus dem Fibrinogen ein lösliches Zwischenprodukt entsteht, durch Neutralsalze als Fibrin niedergeschlagen wird. Auch diese Ansicht dürfte nach Hammarsten nicht ganz zutreffend sein, da es gelingt, fermentfreie und nur ein wenig freies Alkali enthaltende Fibrinogenlösungen durch salzfreies Ferment zum Gerinnen zu bringen. Übrigens spricht sich Hammarsten hier sehr vorsichtig aus und will seine Befunde in dieser Hinsicht nicht als abschliessend betrachtet wissen.

Ebenso wie Alexander Schmidt nimmt dagegen auch Hammarsten die Bildung einer Zwischenstufe, eines „löslichen Fibrins“, bei der fermentativen Umwandlung des Fibrinogens in Faserstoff an. Hammarsten schliesst auf eine Veränderung des Fibrinogens durch das Ferment, bevor noch sichtbare Gerinnung eingetreten ist, aus zahlreichen Beobachtungen, von denen hier nur einige angeführt werden mögen. Das Fibrinogen gerinnt in einer Hydroceleflüssigkeit erst bei 60°, im Blute bei 56°. Setzt man aber zur Hydroceleflüssigkeit etwas Ferment und erhitzt vor einsetzender Gerinnung, so erfolgt auch hier die Koagulation bei 56°. Ebenso bleibt fermentfreie Hydroceleflüssigkeit beim Gefrieren und Wiederauftauen klar, während fermenthaltige getrübt wird. Ähnliche Beobachtungen lassen sich auch an reinen Fibrinogenlösungen anstellen. Bei reichlicher Anwesenheit von Salzen im Gerinnungsgemisch tritt häufig keine Ausscheidung von Fibrin ein, obwohl das Fibrinogen in typischer Weise verändert ist. Alle diese Beobachtungen deuten mit grosser Wahrscheinlichkeit darauf hin, dass ein lösliches Zwischenprodukt bei der Fibringerinnung gebildet wird, das identisch ist mit dem löslichen Fibrin von Eichwald (107), welches nach Hammarsten nichts anderes war als mehr oder weniger verändertes Fibrinogen, nicht identisch ist. Hammarsten unterscheidet scharf zwischen der eigentlichen Gerinnung, d. h. der Ausscheidung des Fibrins und der Umwandlung des Fibrinogens in lösliches Fibrin, wodurch zwei verschiedene Phasen des Gerinnungsvorganges bezeichnet sind. Es ist sehr wahrscheinlich, dass verschiedenartige Einflüsse, z. B. die Wirkung von Alkalien oder Salzen imstande sind, die zweite Phase des Gerinnungsvorganges, die Ausscheidung des Fibrins,

in verschiedenem Grade zu verhindern, und dass das Paraglobulin diese Einflüssen entgegenwirkt. Dann die Menge des ausgeschiedenen Fibrins immer, häufig sogar sehr erheblich geringer als die des vorhandenen Fibrinogens, das durch Salzfällung quantitativ bestimmt wird. Es bleibt bei der Fibrinogengerinnung ein Körper in Lösung, der die Charaktere eines Globulins hat und bei 64° koaguliert. Derselbe Körper findet sich auch im Blutserum und wird von Hammarsten (122) als Fibrinoglobulin bezeichnet. Ein ähnlicher Körper bildet sich auch bei der Koagulation des Fibrinogens durch Hitze. Hammarsten hält es nicht für wahrscheinlich, dass dieser Körper schon vorher in der Fibrinogenlösung vorhanden war, sondern neigt die Ansicht zu, dass er bei der Gerinnung aus dem Fibrinogen hervorgeht. Entweder ist das Fibrinoglobulin identisch mit dem löslichen Fibrin, oder aber es ist der Ausdruck einer Spaltung des Fibrinogens bei der Gerinnung in eine lösliche und eine schwerlösliche Substanz.

Neben Hammarsten verdanken wir besonders noch Frédéricq (112—114) eine Erweiterung unserer Kenntnisse über das Fibrinogen. Er schliesst sich in seinen Ansichten sehr eng an Hammarsten an und stützt auf Grund seiner Versuche ebenso wie Hammarsten die Beteiligung des Paraglobulins bei der Blutgerinnung in Abrede, während er die Bedeutung des Fibrinfermentes anerkennt. Wichtig ist der von Frédéricq geführte Nachweis der Präexistenz eines bei 56° gerinnenden Eiweisskörpers, des Fibrinogens, im genuinen Plasma; solches Plasma erhält man durch doppelte Ligatur der Jugularvene des Pferdes. Falls man sorgfältig und aseptisch arbeitet, tritt in der Vene, wie schon Hewson (26) bekannt war, keine Gerinnung ein. Die geformten Elemente sinken allmählich nach unten und dem oberen Teil der unterbundenen Strecke findet sich unverändertes Plasma, das reichlich Fibrinogen enthält.

Während die Untersuchungen von Hammarsten und Frédéricq besonders die zweite Phase des Gerinnungsvorganges aufklärten, indem sie über das Fibrinogen und seine Umwandlungen zu Fibrin Aufschluss gaben, wandte sich Alexander Schmidt und seine Schule in der Folge mehr der Erforschung des Fibrinfermentes und seiner Entstehungsursachen zu. In den 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts erschienen zahlreiche Dissertationen von Schülern Alexander Schmidts, Arbeiten, die teils frühere Resultate Schmidts bestätigten und erweiterten, teils aber auch Beobachtungen enthielten, die zu einer Änderung der ursprünglichen Theorien Schmidts führen mussten.

Die Arbeiten der Schmidtschen Schüler kann man in mehrere Gruppen teilen. So beschäftigen sich die Versuche von Jakowicky (69), Köhl (70), Edelberg (60) und Birk (57) mit den Wirkungen des Fibrinfermentes im lebenden Organismus und mit dem Fermentgehalt des zirkulierenden Blutes. Naunyn (383), der als einer der ersten intravaskuläre Gerinnungen

ungen durch Injektion von Eiweisskörpern erzeugte, hatte die Bedeutung des Fibrinfermentes bezweifelt, da es bei Injektion in den Kreislauf nicht imstande war, Gerinnungen hervorzurufen. Naunyn und Francken (365), die damals auf dem Boden der ersten Gerinnungstheorie Alexander Schmidts standen, glaubten die von ihnen beobachteten Gerinnungen nach Injektion rothfarbenen Blutes aus dessen Gehalt an fibrinoplastischer Substanz erklären zu können. Alexander Schmidt selbst und Jakowicky gelang es in der That nicht, intravaskuläre Gerinnungen durch Injektion von Fibrinferment hervorzurufen. Sie nahmen an, dass der Organismus imstande ist, eine gewisse Menge von Fibrinferment unschädlich zu machen, was um so wahrscheinlicher war, als man annehmen durfte, dass die Entwicklung des Fibrinfermentes auch normalerweise in geringen Mengen im zirkulierenden Blute vor sich geht. Dafür suchten Jakowicky und Birk (57) Belege beibringen, indem sie Blut direkt in Alkohol auffingen und nach der Schmidt'schen Methode den Fermentgehalt bestimmten. Sie fanden wechselnde, aber stets nachweisbare Mengen von Fibrinferment. Doch sind ihre Versuche nicht unwidersprochen geblieben; Köhler (70) fand z. B. kein Fibrinferment im zirkulierenden Blute, ebenso vermisste es Haykraft (200), der nach einer anderen, später zu erwähnenden Methode arbeitete.

Glücklicher als Jakowicky waren Köhler (70) und Edelberg (60) bei der Erzeugung intravaskulärer Gerinnungen mit Fibrinferment. Köhler bediente sich bei seinen Versuchen des Serums oder defibrinierten Blutes. Falls dasselbe unmittelbar nach der Defibrinierung, also noch körperwarm, injiziert wurde, konnte in vielen Versuchen der Tod des Tieres durch intravaskuläre Gerinnungen herbeigeführt werden. Den Beweis dafür, dass wirklich das Fibrinferment hierbei das wirksame Agens ist, führte Edelberg, der mit starken Fermentlösungen, die nach der Methode von Schmidt bereitet waren und sehr wenig Eiweiss enthielten, ausgedehnte intravaskuläre Thrombosierungen hervorrufen konnte. Die früheren negativen Versuche erklären sich durch die geringe Wirksamkeit der verwandten Fermentlösungen. Damit ist der Beweis dafür erbracht, dass das Fibrinferment im Prinzip innerhalb der Gefässe ebenso wirkt wie im extravaskulären Blute.

Nebenbei sei bemerkt, dass Köhler (70) und Edelberg (60) in vielen Fällen nach Injektion von Fibrinferment Temperatursteigerungen beobachteten, als deren Ursache sie das Fibrinferment ansahen. Auf Grund dieser Beobachtungen waren sie geneigt, dem Fibrinferment eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Fiebers überhaupt zuzuschreiben. So entstand die Lehre von der „Fermentintoxikation“, die lebhaft Beachtung gefunden hat, obwohl sie von Anfang an nicht an Stimmen gefehlt hat, die sich, wie z. B. Hammerich (199), sehr energisch dagegen aussprachen. Die Lehre dürfte heutzutage verlassen sein.

Eine andere Gruppe von Arbeiten der Schmidtschen Schule beschäftigt sich mit der Entstehung des Fibrinfermentes aus den geformten Elementen. Hier sind besonders die Untersuchungen von Hoffmann (68), Heyl (67), Krüger (77—79), Harmsen (65) und Berg (56) zu erwähnen. In diesen Arbeiten wird der Beweis für den von Alexander Schmidt behaupteten Zerfall der Leukocyten bei der Gerinnung zu führen versucht, hauptsächlich durch vergleichende Zählungen der Leukocyten im Blut und im Serum nach der Gerinnung. Als wesentlichstes Resultat ergibt sich, dass immer mit dem Vorgange der Gerinnung eine erhebliche Abnahme der Zahl der Leukocyten verbunden ist, die bis 70% steigen kann und vornehmlich die polynukleären Elemente betrifft. Es wird als nicht wahrscheinlich bezeichnet, dass die Leukocyten beim Schlagen des Blutes von dem Fibrin eingeschlossen und entfernt würden; denn von den Erythrocyten verschwindet nach Heyl (67) nur ein verschwindend kleiner Teil, etwa 1% bei der Gerinnung, wahrscheinlich durch Einschluss in das Fibrinnetz.

Während diese Untersuchungen eine Bestätigung der Schmidtschen Ansicht von der Bedeutung der Leukocyten als Bildner des Fibrinfermentes zu geben scheinen, zeigen die Arbeiten von Rauschenbach (82), Grubert (64), Groth (63) und Grohmann (62), dass die Schmidtsche Lehre einer Erweiterung bedarf. Nicht allein die Leukocyten des Blutes, sondern jedes Protoplasma wird durch das Blutplasma gespalten und gibt Veranlassung zur Entstehung des Fibrinferments. Am eingehendsten hat Rauschenbach diese Anschauung begründet, indem er den Einfluss verschiedener Gewebszellen auf das Blutplasma untersuchte. Die Zellen sämtlicher untersuchter Gewebe beschleunigten in hohem Masse die Gerinnung von Salzplasma, Kälteplasma und von Exsudaten, während sie auffallenderweise gewissen Transsudaten und Exsudaten gegenüber unwirksam waren. Rauschenbach nimmt an, dass eine Vorstufe des Fibrinfermentes, für das er wegen seiner allgemeinen Verbreitung den Namen „Protozym“ vorschlägt, in allen Geweben, besonders aber in nukleinreichen Zellen, z. B. Leukocyten und Spermatozoen sich findet. Die Anwesenheit fertigen Fibrinfermentes darf dagegen nicht angenommen werden, da sich aus den Geweben und auch den Leukocyten des Blutes nach der Schmidtschen Methode kein Fibrinferment darstellen lässt und die Gewebe, falls sie fertiges Fibrinferment enthielten, in jeder fibrinogenen Flüssigkeit Gerinnung hervorrufen müssten, was, wie oben gezeigt, nicht der Fall ist. Man muss vielmehr annehmen, dass Blutplasma die Fähigkeit hat, aus dem Protoplasma durch eine aktive Einwirkung des Fibrinfermentes in wirksamer Form abzuspalten, dass aber diese Fähigkeit gewissen Transsudaten abgeht. Diese Ansichten, die Rauschenbach in seiner höchst lesenswerten und sorgfältigen Arbeit entwickelt, kommen, wie später gezeigt werden soll, den modernen Anschauungen über die Entstehung des Fibrinfermentes sehr nahe und unterscheiden sich von ihnen eigentlich nur durch die Ausdrucksweise.

Im übrigen tritt auch Rauschenbach (82) für den von Schmidt behaupteten Zerfall der Leukocyten im extravaskulären Blute ein, von dem er annimmt, dass er sich in gewissen Grenzen auch schon während des Kreislaufes vollzieht.

Ergänzungen zu der vorstehenden Arbeit bieten die Untersuchungen von Grohmann (62) und Groth (63). Grohmann zeigte, dass nicht nur tierisches, sondern auch pflanzliches Protoplasma, besonders Bakterien, unter der Einwirkung des Plasma Fibrinferment abspalten, während Groth besonders die Wirkung der Zellen im zirkulierenden Blute untersuchte, was von anderen Gesichtspunkten aus Wooldridge (292) bereits vorher getan hatte. Mit Leichtigkeit war durch Zelleninjektion intravaskuläre Gerinnung zu erzeugen, viel leichter als mit Fibrinferment. Die injizierten Zellen verschwanden sehr schnell aus dem Blute, ja es trat sogar erhebliche Leukopenie ein, und das noch flüssige Blut hatte mehr oder weniger seine spontane Gerinnungsfähigkeit eingebüsst, ebenso auch die Fähigkeit unter Fermententwicklung Protoplasma zu spalten.

Mit Versuchen, die von Rauschenbach wahrscheinlich gemachte unwirksame Vorstufe des Fibrinfermentes zu isolieren, beschäftigten sich die Arbeiten von v. Samson (85) und Nauck (81). Sie glaubten in verschiedenen, relativ einfachen N-haltigen Körpern, besonders Aminosäuren, Substanzen gefunden zu haben, welche gleiche Wirkungen ausüben können wie das Fibrinferment. Sie benutzten als Reagens Gallensalzplasma, d. h. Plasma, welches durch einen Zusatz von 1–2% cholsauren Salzes an der Gerinnung verhindert war. Da es sich in ihren Versuchen immer nur um eine Beschleunigung, nicht um eine Auslösung der Koagulation handelt, sind diese Versuche nicht sehr beweisend und wurden auch von Schmidt später anders gedeutet. Übrigens fanden Nauck und v. Samson, dass die von Schmidt früher dem Hämoglobin zugeschriebene gerinnungsbeschleunigende Wirkung nicht diesem zukommt, sondern an die Stromata der Erythrocyten gebunden ist.

Weniger Bedeutung als die bisher zitierten Arbeiten können die Untersuchungen der Dorpater Schule beanspruchen, welche sich mit der Herkunft des Fibrinogens und ähnlichen Fragen beschäftigen. Erwähnt seien die Befunde von Semmer (87), der nachgewiesen zu haben glaubte, dass aus den kernhaltigen Erythrocyten des Frosches und der Vögel ein fibrinähnlicher Stoff extrahiert werden kann. Kollmann (75) vertrat später die Anschauung, dass alle Zellen des Organismus instande seien zur Fibrinbildung beizutragen, indem sie eiweissartige Substanzen an das Blutplasma abgeben, die durch verschiedene Zwischenstufen schliesslich in Fibrinogen resp. Fibrin übergehen.

Es war natürlich, dass die Arbeiten anderer Forscher und besonders die der eigenen Schule auf die Anschauungen Alexander Schmidts

nicht ohne Einfluss bleiben konnten und ihn veranlassten, zum Teil auch auf Grund eigener neuer Befunde seine Theorie zu erweitern und in gewissen Punkten zu modifizieren. Die Frucht alter und neuer Erfahrungen hat Schmidt in seinen beiden letzten Publikationen niedergelegt, die seine dritte Gerinnungstheorie enthalten (54, 55). Gerinnungstheorie ist vielleicht nicht der richtige Ausdruck; denn Schmidt selbst verwahrt sich entschieden dagegen, jemals seit der Entdeckung des Fibrinfermentes eine Gerinnungstheorie ausgesprochen zu haben. Aber während er in der ersten Zusammenstellung aus dem Jahre 1876 ein abgerundetes Bild des Gerinnungsvorgangs gibt, das zwar noch in einigen Punkten der Ergänzung bedarf, in der Hauptsache aber etwas Abgeschlossenes darstellt, spricht aus vielen Stellen seiner späteren Arbeit ein Gefühl der Resignation, eine Empfindung, die ihm sagt, dass er die Gerinnungslehre, sein Lebenswerk, nicht in der erhofften definitiven abgeschlossenen Form den Nachkommenden werde hinterlassen können.

Hauptsächlich unterscheidet sich die in diesen Büchern niedergelegte Anschauung Schmidts von seiner früheren durch die hier erheblich modifizierte Lehre von der Entstehung des Fibrinfermentes und durch die geringere Betonung der Rolle, welche früher der fibrinoplastischen Substanz dem Paraglobulin, zugewiesen worden war. Schmidt setzt hier die fibrinoplastische Substanz weniger zur Entstehung des Fibrins, als zu der des Fibrinogens in Beziehung.

Im ersten Kapitel des Buches „zur Blutlehre“ hebt Schmidt hervor, dass die Gerinnung im Grunde ein durchaus zellulärer Vorgang ist; dass nicht allein das Fibrinferment, sondern auch das Substrat der Gerinnung, das Fibrinogen, sind in letzter Linie Derivate des Zellprotoplasmas. Streng sind bei der Gerinnung mindestens zwei Phasen auseinander zu halten, nämlich erstens die Entstehung des Fibrinfermentes aus seinen unwirksamen Vorstufen und zweitens die Wirkung des Fermentes auf das Fibrinogen (eventuell auch auf die fibrinoplastische Substanz), die zunächst zur Bildung des löslichen Faserstoffes führt, der dann erst durch Neutralsalze in unlöslicher Form, als Fibrin, niedergeschlagen wird.

Die erste Phase der Gerinnung, die Entstehung des Fibrinfermentes, ist ein ausserordentlich komplizierter Vorgang, der mit der Annahme eines einfachen Zerfalls der weissen Blutkörperchen nicht erschöpfend erklärt wird. Die weissen Blutkörperchen enthalten überhaupt kein fertiges Fibrinferment, denn sie sind unwirksam in typischen „proplastischen“ Flüssigkeiten, z. B. in gewissen Transsudaten aus den Körperhöhlen der Pferde und in den meisten Hydroceleflüssigkeiten. Die Leukocyten können aber sehr wohl eine unwirksame Vorstufe des Fermentes enthalten, wie Rauschenbach (8) annahm, die durch Einwirkung von Blutplasma in das fertige Fibrinferment übergeführt wird. Im Gegensatz zu Rauschenbach verlegt aber Schmidt hier die unwirksame Vorstufe des Fibrinfermentes in das Plasma und d

Substanzen, welche die Aktivierung derselben veranlassen, in die Zellen des Blutes, resp. in das Protoplasma überhaupt. Das Fibrinferment bezeichnet Schmidt von jetzt an als „Thrombin“, die unwirksame Vorstufe desselben als „Prothrombin“, Ausdrücke, die wenigstens in Deutschland allgemeine Verbreitung gefunden haben. Die wirksamen Substanzen der Zellen, welche nicht „die Gebährer, sondern die Erzeuger“ des Thrombins sind, indem sie in das Plasma übertretend das Prothrombin in die aktive Form überführen, werden „zymoplastische Substanzen“ genannt. Offenbar sind sie chemisch nicht einheitlich, sondern umfassen mehrere verschiedene Substanzen, die aus den Zellen durch Extraktion mit Alkohol gewonnen werden. Diese Substanzen sind hitzebeständig, wodurch schon bewiesen ist, dass sie etwas anderes als das Fibrinferment darstellen; man erhält sie als gelbes, fettiges Pulver durch Eindampfen der alkoholischen Zellauszüge. Die Substanzen sind unwirksam in proplastischen Flüssigkeiten, während sie in Salz- oder Kälteplasma die Gerinnung in hohem Grade beschleunigen oder auslösen. Die stark gerinnungsbeschleunigende Wirkung der Zellen, wie sie in den Versuchen von Rauschenbach (82) und Groth (63) zum Ausdruck kam, ist auf diese alkohollöslichen Substanzen zu beziehen. Am interessantesten ist die Wirkung der zymoplastischen Substanzen auf das Blutserum. Blutserum enthält eine gewisse Menge fertigen Thrombins. Setzt man das Serum nun dem Einflusse der Luft aus, so nimmt die Thrombinmenge, besonders im Pferdeserum, sehr schnell ab, so dass es fermentativ bald ganz oder fast ganz unwirksam geworden ist. Durch Zusatz zymoplastischer Substanzen kann man jetzt die fermentative Wirkung des Serums jedoch wieder in ganz ausserordentlichem Masse erhöhen, so dass das Serum wieder viel wirksamer ist, als es selbst im ganz frischen Zustande gewesen war, seine Fähigkeit in fibrinogenen Flüssigkeiten Gerinnung zu erzeugen ist um das 20-, 30 fache gesteigert. Zur Erklärung dieses Vorganges nimmt Schmidt an, dass bei der normalen Gerinnung nur ein geringer Teil des im Plasma vorhandenen Prothrombinvorrates durch die aus den Leukocyten austretenden zymoplastischen Substanzen aktiviert wird, dass dagegen ein erheblicher Teil sich auch noch im Serum in der bedeutend resistenteren Form des Prothrombins vorfindet, da die Wirkung der zymoplastischen Substanzen durch gewisse gerinnungshemmende Körper bald behindert wird. Es besteht also im Serum ein Gleichgewichtszustand zwischen gerinnungshemmenden und beschleunigenden Faktoren. Stört man diesen Zustand durch Hinzufügung zymoplastischer Substanzen, so wird natürlich eine neue Prothrombinmenge in Thrombin übergeführt. Eine ähnliche Wirkung wie Zusatz zymoplastischer Substanzen hat auch eine vorübergehende Vermehrung der Alkaleszenz des Serums. Auch hierbei werden sehr grosse, oft kolossale Fermentmengen, neu gebildet und Schmidt nimmt an, dass das Alkali nicht als solches wirkt, sondern nur die Wirkung der im Serum schon vorhandenen zymoplastischen Substanzen begünstigt.

Das Prothrombin unterscheidet sich in seinen Eigenschaften, abgesehen von seiner physiologischen Unwirksamkeit und seiner grösseren Resistenz gegen gewisse chemische Einflüsse, nicht erheblich vom Thrombin. Es ist ebensowenig wie dieses hitzebeständig, dialysiert nicht und wird mit den Globulinen ausgefällt.

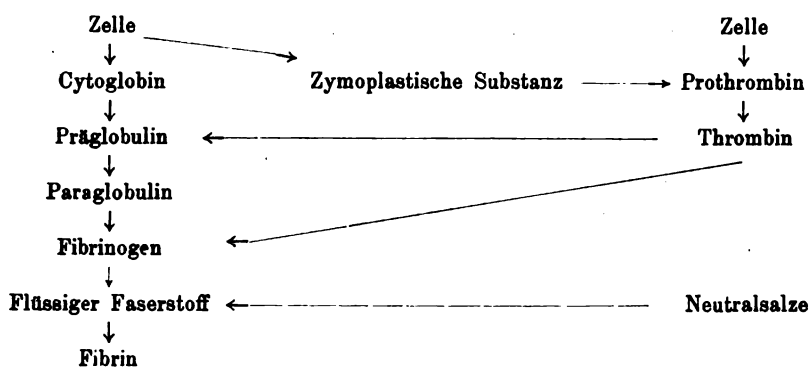
Ausser den zymoplastischen Substanzen enthalten die Zellen noch eine andere für die Gerinnung wichtige Substanz, das Cytoglobin. Es ist das ein gerinnungshemmender Körper, der nach Erschöpfung der Zellen mit Alkohol durch Wasserextraktion des Rückstandes gewonnen wird. Das Cytoglobin ist ein eiweissähnlicher, sehr phosphorreicher Körper, der ausgesprochen gerinnungshemmende Eigenschaften hat, da er zu 1% dem Blute zugesetzt die Gerinnung vollständig aufheben kann. Auch bei Injektion in den Kreislauf wirkt das Cytoglobin ausgesprochen gerinnungshemmend, wie die Versuche von v. Rennenkampff (83) ergeben. Die Wirkung des Cytoglobins richtet sich nicht so sehr gegen das fertige Fibrinferment; denn selbst sehr erhebliche Cytoglobinmengen können die Gerinnung einer fibrinogenen Flüssigkeit durch Fibrinferment nicht verhindern. Dagegen wird die Entstehung des Thrombins, seine Abspaltung aus dem Prothrombin durch Zusatz von Cytoglobin verhindert. Das Cytoglobin wirkt also gegen die zymoplastischen Substanzen. Schmidt ist geneigt, dem Cytoglobin eine wichtige Rolle für die Erhaltung des flüssigen Zustandes des Blutes zuzuschreiben. Zwar ist er nicht imstande, den Nachweis der Existenz des Cytoglobins im Blutplasma auf chemischem Wege zu erbringen. Er hält es aber für nicht zu kühn anzunehmen, dass der gerinnungshemmende Atomkomplex des Cytoglobin sich im Blute vorfindet; denn mancherlei Beobachtungen belehren ihn bereits darüber, dass gerinnungshemmende Körper, die nicht Salze sind, im Serum vorkommen und durch Dialyse entfernt werden können.

Auf Grund dieser Vorstellung stellt Schmidt die Ursache des flüssigen Zustandes des Blutes in folgender Weise dar: Im Plasma des zirkulierenden Blutes findet sich unwirksames Prothrombin; durch den im Blute fortwährend in geringem Umfange stattfindenden Zerfall geformter Elemente gelangen zymoplastische Substanzen in das Plasma, die zur Entstehung von Fibrinferment führen würden, wenn nicht durch das gleichzeitige Vorhandensein gerinnungshemmender Körper ein Gegengewicht gegeben wäre. Im extravaskulären Blute treten durch den Zerfall der Leukocyten plötzlich grosse Mengen zymoplastischer Substanzen in das Plasma, das Gleichgewicht wird gestört und es bildet sich Fibrinferment, wobei jedoch, wie oben gezeigt wurde, immer nur ein Teil des vorhandenen Prothrombinvorrates aktiviert wird.

Dem Cytoglobin soll aber nach Schmidt noch eine andere Bedeutung zukommen. Es stellt nämlich die Muttersubstanz des Fibrinogens dar, indem es durch mehrere Zwischenstufen, die als Präglobulin und Paraglobulin be-

chnet werden, in Fibrinogen übergeht. Diese weitgehenden Umwandlungen werden auch durch das Thrombin bewirkt werden. Als Beleg für diese Behauptung führt Schmidt die starke Vermehrung des Fibringewichtes nach Zusatz sowohl von Cytoglobin als von Paraglobulin an.

Demnach erscheint also der Prozess der Blutgerinnung als ein in letzter Linie ausschliesslich zellulärer Vorgang, den man schematisch etwa folgendermassen wiedergeben kann:



Einige Worte der Kritik dieser letzten Gerinnungstheorie Alexanders Schmidts mögen hier gestattet sein. Mit Absicht ist in dem hier gegebenen Referat den Ausführungen über die Entstehung des Fibrinfermentes ein besonderer Raum gewidmet worden; denn die dort niedergelegten Befunde, die den grössten Teil in der folgenden Zeit wenig Beachtung fanden, sind zum Teil erst durch die Arbeiten der neuesten Zeit wieder bestätigt und in das richtige Licht gesetzt worden.

Nicht dasselbe kann man von dem Cytoglobin und dessen Rolle bei der Gerinnung, besonders in seinen Beziehungen zum Fibrinogen sagen. Soviel uns bekannt, liegen über das Cytoglobin keine Untersuchungen späterer Autoren vor. Man kann aber wohl mit Sicherheit aus den Angaben Schmidts schliessen, dass das Cytoglobin nichts anderes ist als ein mehr oder weniger unreinigtes Nukleoproteid. Dass diese Substanz gerinnungshemmend wirken kann, ist zweifellos. Ob man aber berechtigt ist daraus auf eine Bedeutung dieses Körpers bei der normalen Blutgerinnung zu schliessen, dürfte umso zweifelhafter sein, als das Cytoglobin erst in sehr starker Konzentration die Gerinnung verhindert. Immerhin gebührt Schmidt das Verdienst, als erster auf die Notwendigkeit des Vorhandenseins eines gerinnungshemmenden Körpers im zirkulierenden Blute hingewiesen und einige Anhaltspunkte für die Existenz eines solchen erbracht zu haben.

Noch grösserem Zweifel muss aber Schmidts Lehre von der Abstammung des Fibrinogens von dem Cytoglobin durch Vermittelung des Paraglobulins begegnen. Hier hat sich Schmidt offenbar zu Spekulationen

verleiten lassen, die durch das vorliegende Tatsachenmaterial nicht hinreichend begründet erscheinen, sichtbar geleitet von dem Bestreben, die ihm früher so scharf vertretene Lehre von der Beteiligung des Paraglobulins (der fibrinoplastischen Substanz) bei der Gerinnung in einer neuen Form behaupten. In der alten Fassung war die Lehre durch die Untersuchungen Hammarstens hinfällig geworden.

Dieser zum Teil spekulative Charakter der Schmidtschen Gerinnungstheorie hat es wohl auch mit sich gebracht, dass seine Anschauungen keine grössere Verbreitung gewonnen haben, und dass speziell seine Lehre von der Entstehung des Fibrinfermentes nicht Gegenstand zahlreicher Nachprüfungen wurde. Die um das Jahr 1890 herrschende Gerinnungstheorie ergab sich im wesentlichen aus den sorgfältigen Untersuchungen Hammarstens und lautete etwa folgendermassen: Die Blutgerinnung wird bewirkt durch die fermentative Umwandlung nur eines Eiweisskörpers, des Fibrinogens, in Fibrin. Das Ferment entstammt wahrscheinlich den weissen Blutkörperchen und entsteht erst extrakulär, vielleicht durch einen Zerfall dieser Elemente.

III. Über die Rolle der Kalksalze bei der Blutgerinnung

Alexander Schmidt hatte die Lehre vertreten, dass Neutralsalze unbedingtes Erfordernis zum Zustandekommen der Blutgerinnung seien, indem sie den löslichen Faserstoff in Fibrin überführen. Er war der Ansicht, dass alle löslichen Salze der Alkalien oder Erdalkalien hierbei prinzipiell der gleichen Weise tätig seien und dass die Anwesenheit von Salzen schlechthin, nicht aber die von bestimmten Salzen, notwendige Vorbedingung für Gerinnung sei. Quantitative Unterschiede in der Wirksamkeit der einzelnen Salze waren damit natürlich nicht ausgeschlossen. In der Tat finden wir bereits in der ersten Arbeit Hammarstens (117) aus dem Jahre 1875 Angaben, die darauf hinweisen, dass das CaCl_2 einen besonders günstigen Einfluss sowohl auf die Schnelligkeit der Gerinnung, als auch auf die Menge des ausgeschiedenen Fibrins ausübt. Hammarsten meint, man könne CaCl_2 mit demselben Rechte als eine fibrinoplastische Substanz bezeichnen wie das Paraglobulin. Er vermutete zuerst, dass dem CaCl_2 bei der Blutgerinnung eine ähnliche Rolle zukomme wie bei der Milchgerinnung durch Lab. Er findet aber seine Vermutung nicht bestätigt; denn Fibrinferment vermag auch bei Abwesenheit von Kalksalzen eine Fibrinogenlösung in Fibrin überzuführen, und so kommt Hammarsten auf die spezifische Rolle der Kalksalze nicht mehr zurück.

Mehrere Jahre später fand Green (164), dass die Gerinnung eines „gesalzenen“ Plasmas oder anderer langsam gerinnender Plasmaarten durch

satz von Gipslösung ganz erheblich beschleunigt werden kann, während mentfreie seröse Flüssigkeiten, z. B. Hydroceleflüssigkeiten, durch Gips nicht zur Gerinnung gebracht werden. Das Kalksalz beschleunigt also nur die Wirkung des Thrombins, kann sie aber nicht ersetzen. Green wirft bereits die Frage auf, ob nicht der Kalk ein Zymogen des Fibrinfermentes aktiviert oder sich mit dem Fibrinogen zu Fibrin unter Einwirkung des Fermentes verbindet. Seine Beobachtungen sind aber nicht geeignet die eine oder andere dieser Theorien zu beweisen; denn erstens lässt sich aus dem in Alkohol aufgefangenen und nach Schmidt koagulierten Blute kein Zymogen gewinnen, und zweitens steht die Menge des ausgeschiedenen Fibrins in keinem direkten Verhältnis zur zugesetzten Kalkmenge. Wenn also eine Erklärung der Kalkwirkung in Greens Arbeit nicht gegeben ist, so machten einige Beobachtungen es ihm doch wahrscheinlich, dass Kalksalze notwendige Erfordernisse bei der Gerinnung sind, die in einer vorerst noch unaufgeklärten Weise wirken. Übrigens zeigten bald darauf Ringer und Sainsbury (171), dass nicht allein Gips, sondern auch alle anderen löslichen Kalksalze und mehr oder weniger auch die Salze des Strontiums und Bariums in geringer Konzentration die Blutgerinnung erheblich begünstigen.

Bestimmte theoretische Anschauungen über die Rolle der Kalksalze finden sich zuerst in den Arbeiten von Freund (161, 162), der sich an ältere Befunde von Brücke (17) anlehnte und auf Grund seiner Beobachtungen eine ganz neue überraschende Gerinnungstheorie entwickelte. Brücke hatte gezeigt, dass die Asche des Fibrins Calciumphosphat enthält, eine Beobachtung, die Freund veranlasste der Bedeutung dieses Salzes nachzugehen. Freund kommt dabei zu dem Resultat, dass das Calciumphosphat die wichtigste Rolle bei der Gerinnung spielt. Im zirkulierenden Plasma finden sich gelöste Kalksalze, während nur die Blutkörperchen Phosphate, speziell Kaliphosphate enthalten. Solange die Blutkörperchen intakt sind, können die Phosphate nicht in das Plasma übertreten. Sobald aber die Blutkörperchen dem Einflusse der Gefäßwand entzogen sind und mit Fremdkörpern in Berührung kommen, werden sie durch die schädigende Wirkung der Adhäsion zerstört, lassen die Phosphate austreten, es bildet sich im Plasma ein Niederlag von dreifachem Calciumphosphat, der dann, vielleicht mechanisch, das Fibrin niederreißt.

Diese Theorie, die im wesentlichen eine Rückkehr zu alten physikalischen Gerinnungstheorien bedeutet, wird nur durch ziemlich spärliche und keineswegs einwandfreie Beobachtungen gestützt.

Richtig ist ohne Zweifel, dass die Adhäsion, die Berührung mit fremden Körpern eine wichtige Rolle bei der Gerinnung spielt. Diese schon von Brücke erkannte Tatsache wird von Freund durch einen hübschen Versuch illustriert (417): Fängt man nämlich Blut unter Öl oder Vaseline auf, so bleibt es viele Stunden lang flüssig, selbst wenn es mit einem eingefetteten Glas-

stab geschlagen wird. Es gerinnt aber sofort, wenn man irgendeinen nicht mit Öl oder Vaseline überzogenen Fremdkörper mit dem Blut in Berührung bringt. Damit ist die Bedeutung der Adhäsion, der Berührung mit benetzbaren Fremdkörpern, für den Gerinnungsvorgang sehr wahrscheinlich gemacht. Dieser Versuch Freunds wurde später von Haykraft (200) bestätigt, der damit einen Beweis für das Fehlen des Fibrinfermentes im zirkulierenden Blute zu erbringen versuchte. Auch in neuerer Zeit ist diese Methode zur Gewinnung eines möglichst unveränderten Plasma von Bordet und Gengou (185) und andern mit Erfolg angewendet worden, indem sie Blut in paraffinierten Gefäßen auffingen und zentrifugierten. Die Einwände Strauchs (88) gegen diesen Teil der Lehre Freunds können nicht als stichhaltig angesehen werden.

Leider ist der zweite Teil der Theorie Freunds weniger gut begründet und stützt sich eigentlich nur auf die Tatsache, dass Zusatz von Kalkphosphat in gewissen, schon spontan gerinnenden Flüssigkeiten die Gerinnung erheblich beschleunigen und das Fibringewicht vermehren kann.

Die Nachprüfungen von Latschenberger (168, 169), Strauch (88) und Arthus (153) ergaben denn auch bald, dass die Freundsche Gerinnungstheorie mit vielen Befunden im Widerspruche steht. Strauch zeigte, dass man in fibrinogenen Flüssigkeiten, z. B. spontan nicht gerinnenden Transsudaten, niemals durch Zusatz von Calciumphosphat Gerinnung bewirken kann, dass das Salz also nicht imstande ist das Fibrinferment zu ersetzen. Ähnliche Einwände finden sich in den anderen Nachuntersuchungen, aus denen hervorgeht, dass die Freundsche Theorie in keiner Weise geeignet ist die Rolle der Kalksalze oder gar den Vorgang der Blutgerinnung zu erklären. Später zeigte noch Pekelharing (170), dass Injektion von diphosphorsaurem Natron in die Blutbahn keineswegs zu intravaskulären Gerinnungen führt, womit der Freundschen Lehre der letzte Boden entzogen wurde.

Einen wesentlichen Fortschritt in der Erkenntnis der Rolle der Kalksalze bei der Blutgerinnung ergeben die Arbeiten von Arthus (155, 156) und Arthus und Pagès (154). Es ist ein Verdienst dieser Forscher zum ersten Male nachdrücklich ausgesprochen zu haben, dass Kalksalze für den Vorgang der Gerinnung in irgend einer Weise absolut notwendig sind.

Fängt man nämlich das aus den Gefäßen strömende Blut in Alkali-oxalatlösung auf, so dass auf 1 Liter Blut 1 g des Oxalatsalzes kommen, so bleibt das Blut dauernd flüssig und man erhält ein Plasma, das mit Oxalatlösung keine Trübung mehr gibt, also keine fällbaren Kalksalze mehr enthält. Dieselbe Wirkung haben auch andere kalkfällende Substanzen, so besonders das Fluornatrium, das in einer Konzentration von 0,15 bis 0,3% die Gerinnung sicher verhindert. Auch Alkaliseifen wirken ähnlich, doch erst in stärkerer Konzentration.

Der Beweis dafür, dass in der Tat das Unlöslichwerden der Kalksalze Ungerinnbarkeit des Blutes bewirkt, wird dadurch geführt, dass Zusatz Kalksalzen in geringem Überschuss das „Oxalatplasma“ schnell zur Gerinnung bringt. Dieselbe Wirkung übt auch Zusatz von Strontium-, nicht von Baryum- oder Magnesiumsalzen aus.

Welche theoretische Erklärung war diesen überraschenden und interessanten Befunden zu geben? In welche Phase des Gerinnungsvorganges treten die Kalksalze ein? Sind sie für die Entstehung des Fibrinfermentes beteiligt oder beteiligen sie sich an der Bildung des Fibrins aus dem Fibrinogen? Wichtig ist noch zu erwägen, ob sie sich an beiden Phasen des Gerinnungsvorganges beteiligen.

Diese Fragen, die sich schon Green (164) vorgelegt hat, sind im Anschluss an die Entdeckungen von Arthus und Pagès (154) in der allervereinfachtesten Weise beantwortet worden, und man kann fast sagen, dass jede Erklärungsmöglichkeit von guten Beobachtern vertreten wurde.

Arthus und Pagès (154) selbst neigen der Meinung zu, dass die Kalksalze für die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin notwendig sind, nicht nur für die Entstehung des Fibrinfermentes aus einem Zymogen. Dem gerinnbaren Oxalatplasma fehlt es nicht an Fibrinferment; dasselbe kann auch bei Abwesenheit von Kalksalzen nicht auf das Fibrinogen wirken. Zusatz von Serum, das fermenthaltig ist, oder auch von Schmidts Fibrinogen ist demnach auch nicht imstande im Oxalatplasma Gerinnung zu erzeugen. Dagegen kann Oxalatplasma, vermöge seines Fermentgehaltes, kaseinogene Flüssigkeiten koagulieren. Ferner lässt sich, wie Arthus und Pagès weiter ausführen, nachweisen, dass das Fibringewicht in ausgeglichener Weise von der Menge der vorhandenen Kalksalze unter gegebenen experimentellen Bedingungen abhängig ist. Aus diesen Befunden ziehen Arthus und Pagès den Schluss, dass die Kalksalze sich unter der Wirkung des Fibrinfermentes mit dem Fibrinogen verbinden. Besonders Arthus hebt in einer späteren Arbeit (155) die zahlreichen und weitgehenden Analogien hervor, die zwischen der Blutgerinnung und der Kaseingerinnung bestehen. Der Hauptunterschied liegt darin, dass das Lab-Enzym auch bei Abwesenheit löslicher Kalksalze das Kasein in Parakasein umwandelt, während das Fibrinferment nur bei Gegenwart von Kalk wirksam ist. Arthus spricht hier direkt von einer „Kaseinifikation“ des Blutes, Fibrin wird als Käse, d. h. als Kalksalz des Fibrinogens angesehen.

Während die Beobachtungen von Arthus und Pagès bald bestätigt wurden, fand die von ihnen gegebene Theorie keine allgemeine Zustimmung.

Pekelharing (170, 210–213) kam auf Grund zahlreicher, sehr eingehender Untersuchungen zu einer erheblich anderen Ansicht über die Bedeutung der löslichen Kalksalze. Er (170) sucht zunächst den Beweis zu führen, dass das Oxalatplasma nicht schon fertiges Fibrinferment enthält,

wie Arthus und Pagès angenommen hatten. Das Oxalatplasma ist nämlich nicht imstande in nach Schmidt bereitetem Magnesiumsulfatplasma oder in Fibrinogenlösungen Gerinnung hervorzurufen. Da Arthus annimmt, dass das Fibrinferment nur bei Anwesenheit von Kalksalzen wirksam ist, so ist der Versuch mit der Fibrinogenlösung nicht schlagend, was aber der mit kalkhaltigem Magnesiumsulfatplasma, das mit Fibrinferment jedesmal gerinnt. Diese Beobachtungen müssen die Frage nahe legen, ob nicht das Oxalatplasma ein Zymogen des Fibrinfermentes enthält, das durch Kalksalze in wirksames Thrombin übergeführt wird, eine Frage, die schon Green vorgelegt, aber abgelehnt hatte. In der Tat lässt sich der Nachweis der Existenz eines durch Kalksalze aktivierbaren Prothrombins führen. Stellt man sich nämlich durch Salzfallung aus dem Oxalatplasma eine Fibrinogenlösung her, so beobachtet man, dass sie zunächst noch auf einfachen Zusatz von Kalksalzen gerinnt, nach mehrfacher Umfällung aber diese Eigenschaft eingebüsst hat. Es ist dabei offenbar ein Körper entstanden, der mit Kalksalzen zusammen Fibrinferment gibt, aber nicht selbst Fibrinferment ist, da, wie oben gezeigt wurde, freies Thrombin im Oxalatplasma nicht vorhanden ist.

Diesen Körper, das Zymogen des Fibrinfermentes, kann man aus Oxalat- oder Magnesiumsulfatplasma in grösserer Menge gewinnen. Er fällt mit Globulinen aus. An sich ist der zymogenhaltige Globulinniederschlag momentan unwirksam; er erlangt aber seine Wirksamkeit, sobald er mit einer Chlorcalciumlösung digeriert wird. Es bildet sich dabei Fibrinferment. Ein einmal gebildete Fibrinferment wird nun durch Zusatz von Oxalat keineswegs wieder unwirksam gemacht. Es kann auch bei Abwesenheit von Kalksalzen fibrinogene Flüssigkeiten, auch Oxalatplasma selbst, zum Gerinnen bringen. Die negativen Resultate von Arthus und Pagès erklären sich aus der Schwäche der von ihnen verwendeten Fermentlösungen und ziemlich erheblichen gerinnungshemmenden Wirkung der Oxalate.

Das Fibrinferment selbst ist als eine Kalkverbindung seines Zymogens anzusehen, in der der Kalk in einer durch Oxalate nicht fällbaren Form enthalten ist. Die Asche des Fibrinfermentes ist reich an Kalk.

Aber, und hier macht Pekelharing der Auffassung von Arthus eine Konzession, der Kalk ist nicht allein für die erste, sondern auch für die zweite Phase des Gerinnungsvorganges notwendig. Denn das Fibrin ist eine Eiweisskalkverbindung, und die Tätigkeit des Fibrinfermentes besteht in der Aufnahme von Kalk aus dem Plasma und Übertragung desselben auf Fibrinogen. Das Fibrinferment oder vielmehr sein Zymogen ist also nicht anderes als ein Kalküberträger. Gestützt wird diese Ansicht durch den Vergleich des Kalkgehaltes von durch Erhitzen koaguliertem Fibrinogen und von Fibrin. Letzterer wird immer erheblich höher gefunden.

Während Arthus also die Kalksalze nur für die zweite Phase des Gerinnungsvorganges für notwendig hält, tritt Pekelharing für die Bedeutung derselben in beiden Phasen ein.

Es ist ersichtlich — und Hammarsten (165) hat später eindringlich darauf hingewiesen —, dass der zweite Teil der Theorie Pekelharing's weniger verständlich ist. Denn wenn das Fibrinferment aus dem Plasma Kalk entnimmt und auf das Fibrinogen überträgt, und das Fibrin eine Kalkverbindung des Fibrinogens ist, so muss die Fibrinbildung aufhören, sobald im Plasma keine Kalksalze mehr vorhanden sind. Das ist aber nicht der Fall, da Pekelharing selbst gegenüber Arthus und Pagès nachgewiesen hat; das fertige Fibrinferment wirkt auch ohne die Anwesenheit durch Oxalat fällbarer Kalksalze, und damit fällt zugleich auch der zweite Teil der Lehre Pekelharing's.

Ganz anders ist die Anschauung Lilienfelds (433) über die Rolle der kalkigen Kalksalze. Lilienfeld war auf Grund sehr zahlreicher, anatomischer und chemischer Untersuchungen (428—433) zu einer Theorie der Blutgerinnung gelangt, die nicht nur den Kalksalzen eine ganz eigenartige Rolle zuschreibt, sondern auch in vielen anderen Punkten von den herrschenden Anschauungen abweicht. Lilienfeld leugnet, wie vor ihm Freund, zwar die Existenz, wohl aber die Bedeutung des Fibrinfermentes für den Gerinnungsvorgang und sucht darzutun, dass die Gerinnung aufs engste mit den in den Kernen der Leukocyten und Blutplättchen enthaltenen Nukleoproteiden abhängt. Es gelang ihm nämlich durch Wasserextraktion dieser Gebilde und Fällung der wässrigen Extrakte mit Essigsäure einen Körper, das Nukleohiston, zu isolieren, das in inniger Beziehung zur Blutgerinnung stehen soll. Dieses Nukleohiston zerfällt nämlich bei Behandlung mit Mineralsäuren in das aus Nukleinsäure und Eiweiss bestehende Leukonuklein und einen albumoseähnlichen Körper, das Histon. Das Leukonuklein besitzt nun die Fähigkeit bei Anwesenheit von Kalk in allen fibrinogenen Flüssigkeiten, ebenso wie das Fibrinferment, Gerinnung zu bewirken. Diese Fähigkeit ist gebunden an den Säurecharakter des Leukonukleins; es kann ebenso wie dieser Körper besitzt auch die Nukleinsäure, ja selbst einfache organische Säuren, die Eigenschaft das Fibrinogen in einen säureunlöslichen Eiweisskörper, das Thrombosin, und eine Albumose zu spalten. Versetzt man nämlich eine nach Hammarsten bereitete Fibrinogenlösung mit Essig- oder Nukleinsäure, so fällt ein Niederschlag aus, der, in Sodalösung aufgelöst, mit Kalksalzen eine neue Fällung gibt. Diese Fällung ist Fibrin; das Fibrin ist also eine Thrombosinkalkverbindung, ein Thrombosinkäse, wie Lilienfeld im Anschluss an die Ausdrucksweise von Arthus bemerkt.

Während das saure Leukonuklein die Gerinnung auslöst, besitzt das saure Histon in ausgesprochenem Grade gerinnungshemmende Eigenschaften und zwar sowohl bei Injektion in die Gefässe als auch extravaskulär. Das

Histonplasma gerinnt nicht auf Zusatz von Fibrinferment, wohl aber durch Leukonuklein.

Der gerinnungserzeugende wie der gerinnungshemmende Atomkomplex sind also in einem grossen Molekül, dem Nukleohiston, vereinigt und der flüssige Zustand des Blutes sowohl als seine Gerinnung werden durch das Widerspiel dieser beiden Faktoren erklärt. Dementsprechend erzeugt intravaskuläre Injektion von Nukleohiston bald intravaskuläre Gerinnung bald wieder einen ungerinnbaren Zustand des Blutes oder die beiden Erscheinungen finden gleichzeitig statt, indem sich einige Thrombosen finden, das übrige Blut aber ungerinnbar ist.

Die Lehre von Lilienfeld ist, soweit sie die Kalkwirkung betrifft, sehr bald widerlegt worden, worauf später noch zurückzukommen ist. Hier sei nur soviel bemerkt, dass auch die von ihm mit dem Leukonuklein erhaltenen Resultate sich sehr wohl mit der Lehre vom Fibrinferment vereinigen lassen, wie später gezeigt werden wird. Was den gerinnungshemmenden Körper, das Histon anlangt, so ist über ihn etwa dasselbe zu sagen wie über das Schmidtsche Cytoglobin, mit dem es wahrscheinlich identisch ist. Die gerinnungshemmende Wirkung im Experiment ist zweifellos vorhanden, wovon sich der Verf. selbst mehrfach überzeugt hat. Aber es fehlt der Nachweis, dass das Histon normalerweise eine Rolle bei der Gerinnung spielt, der nicht schwer zu erbringen wäre, da das Histon erst in relativ starker Konzentration gerinnungshemmend wirkt und also in erheblichen Mengen vorhanden sein müsste. Dieser Beweis fehlt bis jetzt vollkommen. Soviel der Verf. bekannt, ist das Histonplasma ebenso wie das Cytoglobinplasma seitdem nie Gegenstand einer eingehenden Untersuchung gewesen, so dass man nicht in der Lage ist zu sagen, worauf die gerinnungshemmende Wirkung des Histons beruht, resp. gegen welchen bei der Gerinnung notwendigen Faktor sie sich richtet.

Während, wie im vorhergehenden gezeigt wurde, die einzelnen Forscher zwar über die Rolle, welche die Kalksalze spielen, sehr verschiedener Ansicht waren, jedoch darin übereinstimmten, dass die durch Oxalat fällbaren Kalksalze zur Gerinnung notwendig sind, und dass ihre Rolle spezifisch ist, verhielt sich Alexander Schmidt (55) der neuen Lehre gegenüber durchaus ablehnend. Schmidt wendet sich im III. Kapitel seiner letzten Arbeit in gleicher Weise gegen die Anschauungen von Arthus und Pekelharin. Das Oxalatplasma bleibt nicht deswegen flüssig, weil es keine Kalksalze enthält, sondern weil sich in ihm ein Überschuss von Oxalatsalzen findet, und die Oxalate schon in viel geringerer Konzentration als die übrigen Neutralsalze die Gerinnung verhindern, besonders durch Aufheben der Entstehung des Thrombins aus dem Prothrombin. Schafft man den gerinnungshemmenden Überschuss der Oxalate resp. Fluoride aus dem Plasma fort, was sich am einfachsten durch Dialyse gegen verdünnte Kochsalzlösung erreichen lässt,

erfolgt im Dialysator Gerinnung, ohne dass Kalksalze sich an dem Vorgang der Gerinnung beteiligen.

Die stark gerinnungshemmende Wirkung kommt nicht allein den Oxalaten und anderen kalkfällenden Salzen zu, sondern findet sich auch bei den Alkalitraten, die keinen Kalk fällen. Schon 0,3—0,5% Kaliumzitrat genügen das Blut flüssig zu erhalten; dabei enthält das Plasma noch nach wie vor Kalksalze in reichlicher Menge, wovon man sich durch Zusatz von Oxalat überzeugen kann, der im Zitratplasma eine deutliche Trübung hervorruft.

Auch die Beobachtung von Arthus, dass Oxalatplasma auf Zusatz von Fibrinferment nicht gerinnt, ist falsch; denn es gelingt leicht noch schwach kalkhaltige und ganz kalkfreie Lösungen von Fibrinogen, proplastische Flüssigkeiten etc. durch Thrombin zum Gerinnen zu bringen.

Dadurch ergibt sich schon, dass die von Arthus und Pekelharing vertretene Lehre, dass das Fibrin eine Kalkverbindung des Fibrinogens ist, nicht richtig sein kann. Die Hinfälligkeit dieser Behauptung kann noch weiterhin gestützt werden; man kann nämlich zeigen, dass der Kalkgehalt des Fibrins nicht diesem selbst zukommt, sondern hauptsächlich von beigegegangenen Verunreinigungen herrührt, die vornehmlich aus zymoplastischen Substanzen bestehen und sich durch Extraktion mit Alkohol und Äther entfernen lassen.

Die Kalksalze sind also in keiner Phase der Gerinnung notwendig, sondern ihre Anwesenheit begünstigt nur die Abspaltung des Thrombins aus seinen unwirksamen Vorstufen und die Ausscheidung des Fibrins. Ihre Rolle ist nicht spezifisch, sie können durch andere Salze ersetzt werden. Wenn die gerinnungsbeschleunigende Wirkung der Kalksalze bei künstlichen Gerinnungsversuchen mit einer Fibrinogenlösung besonders deutlich zum Ausdruck kommt, und NaCl diese Wirkung vermissen lässt, so liegt das einfach daran, dass die nach Hammarsten bereitete Fibrinogenlösung schon einen grossen Überschuss an Kochsalz enthält.

Arthus (156) hat es unternommen die Einwände von Alexander Schmidt gegen seine Lehre von der spezifischen Bedeutung der Kalksalze zu widerlegen. Man kann nicht sagen, dass ihm das völlig gelungen ist. Er zeigt zwar, dass die Oxalatsalze als solche nicht die ihnen von Schmidt zugeschriebene stark gerinnungshemmende Wirkung haben. Auf den Grundversuch Alexander Schmidts aber, dass es nämlich gelingt kalkfreie Fibrinogenlösungen durch kalkfreies Ferment zum Gerinnen zu bringen, geht er nicht näher ein. Die Gerinnung des Oxalatplasma im Dialysator glaubt Arthus durch den Kalkgehalt der als äussere Flüssigkeit verwandten Kochsalzlösung erklären zu können, ohne indes dafür Beweise beizubringen. Die gerinnungshemmende Wirkung der Ziträte endlich beruht nach Arthus wahrscheinlich darauf, dass die Ziträte, ohne den Kalk zu fällen, ihn doch zu einer Modifikation überführen, die ungeeignet ist bei der Gerinnung eine

Rolle zu spielen. Diese Ansicht ist in der Tat durch neuere Untersuchungen bestätigt worden; denn Sabbatani (172—174) wies nach, dass Kalziumionen für den Vorgang der Gerinnung notwendig sind, und dass Natriumzitrat (in starker Konzentration auch andere Salze) die Ionisation der Kalksalze zurückdrängt resp. aufhebt.

Man ersieht also hieraus, dass die Anschauungen der Autoren über die Rolle der Kalksalze nach den verschiedensten Richtungen divergierten und nicht nur die Auffassungen, sondern zum Teil auch die Versuchsergebnisse in offenem Widerspruch miteinander standen. Nach Arthus und Lilienfeld waren Kalksalze für die 2. Phase des Gerinnungsvorganges notwendig, und das Fibrin eine Fibrinogen- resp. Thrombosinkalkverbindung. Pekelharing nahm die Notwendigkeit der Kalksalze für beide Phasen des Gerinnungsvorganges an. Nach ihm war das Fibrinferment eine Kalkverbindung seines Zymogens, welches die Fähigkeit besitzt, auf das Fibrin Kalk zu übertragen. Das Fibrin war also auch hier eine Kalkverbindung. Endlich leugnete Schmidt überhaupt die spezifische Wirkung der Kalksalze für irgend eine Phase des Gerinnungsvorganges.

Es ist ein neues, grosses Verdienst von Hammarsten (165, 166), diese unvereinbaren Widersprüche aufgeklärt und die Rolle der Kalksalze bei der Gerinnung erkannt zu haben. Hammarsten (165) legt sich folgende Fragen vor: 1. Sind Kalksalze eine notwendige *Conditio sine qua non* bei der Wirkung des Fibrinfermentes auf das Fibrinogen, und 2. sind Kalksalze überhaupt für die Gerinnung notwendig?

Zunächst bestätigt Hammarsten die grundlegende Beobachtung von Arthus, dass Blut, welches in einer Oxalatlösung von hinreichender Konzentration aufgefangen wird, dauernd flüssig bleibt. Das durch Zentrifugieren gewonnene Plasma ist aber nun keineswegs vollkommen kalkfrei; denn es enthält noch deutlich nachweisbare Mengen von Kalk, der durch Oxalsäure nicht gefällt wird, also wohl fester, wahrscheinlich organisch, gebunden ist. Man darf also nicht von dem Kalk schlechthin, sondern nur noch von dem durch Oxalat fällbaren Kalk sprechen. Nur dieser kann für die Gerinnungsfrage von Interesse sein.

Lässt man das klare Oxalatplasma längere Zeit bei niedrigerer Temperatur stehen, so fällt allmählich ein körniger Niederschlag aus, nach dessen Entfernung das Plasma immer mehr und mehr die Fähigkeit einbüsst auf Zusatz von Kalksalzen zu gerinnen. Die Gerinnungen gehen dann nur noch sehr langsam vor sich oder bleiben auch ganz aus. Mithin muss also mit dem Niederschlag ein Körper entfernt worden sein, der die Gerinnung bei Gegenwart von Kalksalzen begünstigt oder auslöst.

Nach Entfernung dieses Körpers gelingt es leicht nach der schon früher von Hammarsten beschriebenen Methode, aus dem Oxalatplasma durch Fällung mit kalkfreiem Kochsalz und mehrfache Reinigung durch Auflösen

und erneutes Ausfällen eine Fibrinogenlösung herzustellen, die auf Zusatz von CaCl_2 nicht gerinnt, wohl aber auf Zusatz einer ebenfalls durch Oxalat entkalkten Lösung von Fibrinferment, also z. B. auf Zusatz entkalkten Blutserums. Ebenso wie die Fibrinogenlösung ist aber auch das Oxalatplasma durch entkalktes Fibrinferment entgegen der Beobachtung von Arthus zum Gerinnen zu bringen, nur gelingt das etwas schwerer wegen der ziemlich stark gerinnungshemmenden Wirkung der im Überschuss vorhandenen Oxalate.

Damit ist bewiesen, dass die durch Oxalat fällbaren Kalksalze keine notwendigen Erfordernisse in der zweiten Phase des Gerinnungsvorganges sind. Auch bei Abwesenheit dieser Salze kann das Fibrinferment aus Fibrinogen typischen Faserstoff bilden. Die Ansichten von Arthus und Lilienfeld sind also in diesem Punkte falsch, die von Pekelharing und Schmidt wenigstens in dieser Frage zutreffend.

Dagegen irrt Schmidt, wenn er die Kalksalze bei der Gerinnung überhaupt als entbehrlich bezeichnet. Es gelingt nämlich nicht, wie Schmidt angibt, Oxalatplasma durch Dialyse gegen kalkfreie Kochsalzlösung zum Gerinnen zu bringen. Die positiven Resultate Schmidts erklären sich dadurch, dass in seinem Oxalatplasma bereits geringe Spuren von Fibrinferment vorhanden sein mochten, die erst nach Entfernung des gerinnungshemmenden Oxalatüberschusses wirksam werden können. Sorgfältig hergestelltes Oxalatplasma enthält aber kein Fibrinferment, sondern, wie Pekelharing bereits hervorgehoben hat, einen Körper, der mit Kalksalzen zusammen wirksames Fibrinferment liefert. Dieser Körper ist in dem körnigen Niederschlage enthalten, der sich bei Abkühlung des Oxalatplasma auf 0° absetzt. Ohne Kalksalze ist nämlich dieser Niederschlag gegenüber einer Fibrinogenlösung gänzlich unwirksam; er erlangt aber fermentative Wirkung, wenn er vorher mit Kalksalzen behandelt wird. Er enthält also wahrscheinlich ein Prothrombin, das durch Kalksalze in irgend einer Weise aktiviert wird.

Die Kalksalze sind also zur Gerinnung notwendig. Ihre Rolle ist spezifisch und kann nicht wie bei der Labgerinnung durch andere Salze (ausser den Strontiumsalzen) ersetzt werden. Die durch Oxalat fällbaren Kalksalze sind nur bei der ersten Phase der Gerinnung notwendige Erfordernisse, während die zweite Phase, die Wirkung des Fibrinfermentes auf das Fibrinogen, zwar durch die Gegenwart von Kalksalzen besonders begünstigt wird, ihrer aber durchaus nicht bedarf.

Daraus geht schon die grosse innere Unwahrscheinlichkeit der Ansichten hervor, die in dem Fibrin eine Kalkverbindung sehen. Es lässt sich aber diese Anschauung auch experimentell widerlegen, und Hammarsten (165, 166) zeigt in einer grossen Reihe ungemein sorgfältige Kalkanalysen, dass erstens der Kalkgehalt des Fibrins keineswegs höher zu sein braucht als der des durch Hitzeoagulation erhaltenen Fibrinogens, und dass es zweitens gelingt Fibrin zu erhalten, das nur noch kaum nachweisbare

Spuren (0,007—0,0095%) Kalk enthält. Wenn man hiernach noch an Kalksalznatur des Fibrins festhalten wollte, müsste man ein Molekulargewicht des Fibrins annehmen, das durch seine Höhe ganz unwahrscheinlich ist.

Eingehend widerlegt Hammarsten (165) noch den Teil der Theorie Lilienfelds, der die Rolle der Kalksalze behandelt, und zeigt, dass „Thrombosin“ nichts anderes ist als Fibrinogen, das in salzreicher Lösung von Kalksalzen niedergeschlagen wird. Das Fibrin Lilienfelds ist gar kein echtes Fibrin. In derselben Weise sprechen sich auch Cramm und Schäfer (175) aus.

Diese Arbeiten von Hammarsten bezeichnen einen weiteren Abschnitt in der Gerinnungslehre. Alle späteren Beobachter bestätigen die von Hammarsten gefundene Tatsache, dass die durch Oxalat fällbaren Kalksalze nur in der ersten Phase des Gerinnungsvorganges, bei der Bildung des Fibrinfermentes, eine spezifische Rolle spielen; auch Arthus (1) und Pehkonen (213) modifizierten ihre Anschauungen entsprechend der von Hammarsten vertretenen Lehre, an der bisher nicht das Geringste geändert worden ist. Die Arbeiten aus neuer Zeit, die sich im wesentlichen auf die gerinnungshemmende Wirkung der Kalksalze in grösseren Konzentrationen beziehen (167, 160), haben für die Theorie der Blutgerinnung kein grosses Interesse und können hier nur erwähnt werden.

Hammarsten hatte in vorsichtiger Weise in seinen Arbeiten genaue Angaben darüber zu geben unterlassen, wie man sich die Wirkung der Kalksalze bei der Entstehung des Fibrinfermentes vorzustellen habe. Über diese Frage, die eng mit den Arbeiten über die chemische Natur des Fibrinfermentes verknüpft ist, sind nun auch eine grössere Reihe von Arbeiten erschienen, deren Erwähnung schon auf ein etwas anderes Gebiet hinführt, da eine kritische Besprechung dieser Fragen einige neue Punkte berühren muss, besonders die von vielen Seiten behauptete gerinnungsfördernde Wirkung der Gewebssäfte. Ebenso muss darauf eingegangen werden, wie sich die Lehre von der Bedeutung der Kalksalze bei der Aktivierung von Prothrombins mit der Theorie Alexander Schmidts über die Entstehung des Fibrinfermentes durch zymoplastische Substanzen verhält, ein Punkt, auf den Hammarsten bereits die Aufmerksamkeit gelenkt hat, der aber lange keine Beachtung fand. Man interessierte sich eben für die Schmidtsche Gerinnungstheorie in ihrer neuen, höchst komplizierten Form nicht mehr, das Interesse dafür war durch die Erkenntnis der Lehre von der Kalkwirkung zurückgedrängt, so dass selbst so eingehende und sorgfältige Zusammenstellungen, wie die von Arthus (1), Schmidts Gerinnungstheorie überhaupt nicht erwähnen.

*) Over de zoogenaande Thrombosin. Diss. Utrecht. 1896.

IV. Über das Fibrinferment und die in den Geweben enthaltenen gerinnungsfördernden Substanzen.

Es ist natürlich, dass die Entdeckung und allgemeine Anerkennung des Fibrinfermentes das Bestreben hervorrief dessen chemische Natur und Vorbereitung im Organismus kennen zu lernen. Alexander Schmidt scheint nicht der Ansicht gewesen zu sein, dass das Fibrinferment ein Eiweisskörper ist; er geht aber nicht ausführlicher auf diese Frage ein. Dagegen bemühten sich englische Forscher schon frühzeitig das Fibrinferment rein darzustellen. Ein einheitliches Resultat wurde dabei nicht erzielt, und es muss die Frage nach der chemischen Natur des Fibrinfermentes bis auf den heutigen Tag als ebensowenig geklärt bezeichnet werden, wie die nach der chemischen Natur aller anderen Fermente. Die älteren Arbeiten neigen im allgemeinen dazu, dem Fibrinferment die Natur eines Eiweisskörpers zuzuschreiben. Bei dem nach Alexander Schmidts Methode aus Blutserum dargestellten Fibrinferment ist die Eiweissnatur aber jedenfalls sehr zweifelhaft. Denn es gelingt nach dieser Methode, wie Lea und Green (205) hervorheben, ausserordentlich eiweissarme Lösungen zu gewinnen, die fermentativ ganz gut wirksam sind. Immerhin ist es bisher noch nicht erreicht worden gänzlich eiweissfreie Thrombinlösungen zu gewinnen, so dass ein sicherer Beweis gegen die Eiweissnatur des Fermentes noch aussteht. Auch das Verhalten des Fibrinfermentes gegen Alkohol, das mehrfach gegen die Eiweissnatur des Thrombins angeführt wurde, ist nicht mit Sicherheit in diesem Sinne zu verwerten; denn wenn auch das Fibrinferment unter Alkohol wahrscheinlich langsamer unlöslich wird als die übrigen Eiweisskörper des Blutserums, so ist doch nicht zu verkennen, dass die aus dem Alkoholkoagulum extrahierten Fermentlösungen um so weniger wirksam sind, je länger der Alkohol eingewirkt hat, je mehr also die Eiweisskörper koaguliert sind. Die Wirksamkeit der Fermentlösungen geht etwa dem Eiweissgehalt parallel.

Während also Untersuchungen der nach Schmidt gewonnenen Fermentlösungen keinen Aufschluss über die Natur des Thrombins geben, scheinen Beobachtungen, die über die gerinnungsbefördernden Substanzen aus den Geweben vorliegen, für dessen Eiweissnatur zu sprechen.

Die Kenntnis, dass in den Zellen Stoffe sich finden, welche gerinnungsbeschleunigend oder -auslösend wirken, ist schon sehr alt. Eine der ersten hierher gehörenden Beobachtungen ist der erfolgreich unternommene Versuch Naunyns (382, 383) durch Injektion lackfarbenen Blutes intravaskuläre Gerinnungen hervorzurufen. Im extravaskulären Plasma hatte schon Buchanan (19) die gerinnungsbeschleunigende Wirkung verschiedener Gewebe beobachten können.

Auf eine sicherere experimentelle Grundlage gestellt wurden die Beobachtungen über gerinnungsbefördernde Stoffe in den Gewebszellen durch die bemerkenswerte Arbeit von Rauschenbach (82), die früher erwähnt wurde. Dort findet sich bereits auch die Angabe, dass nukleinreiche Gewebe besonders reichliche Mengen dieser Substanzen enthalten. Etwa zu derselben Zeit hatten auch Foà und Pellacani (364) gefunden, dass Injektion von Gewebssäften aus den allerverschiedensten Organen imstande ist intravasculäre Gerinnung hervorzurufen. Nur mit Milzextrakten konnten sie keine Wirkung erzielen. Die beiden Autoren bezeichnen dementsprechend, ebenso wie auch Rauschenbach, das Fibrinferment als ein ganz allgemeines Protoplasmaderivat.

Seit dieser Zeit sind die gerinnungsbefördernden Substanzen der Gewebe von ungemein zahlreichen Autoren untersucht und bald als Fibrinferment oder eine Vorstufe desselben, bald wieder nicht als Fibrinferment aufgefasst worden, je nach den verschiedenen Stellungen, die die beteiligten Autoren zur Gerinnungstheorie einnahmen. Ebenso zahlreich wie die Anschauungen sind natürlich auch die Namen, mit denen diese Substanzen bezeichnet worden sind. Die in der Literatur häufig sich findenden Ausdrücke „Zellglobulin“, „Zell- oder Gewebsfibrinogen“, „Nukleohiston“, „Nukleoalbumin-Zymogen“, „Gewebsnukleoproteid“, „Koaguline“, bezeichnen alle dieselbe Substanz, und die „zymoplastischen Substanzen“ von Schmidt gehören offenbar auch in diese Gruppe. Die schon in den angeführten Namen ausgedrückte Divergenz der Autoren über die Natur und Bedeutung dieser Stoffe war es gerade ganz besonders, die das Studium der Gerinnungsliteratur zu einer in gewisser Hinsicht wenig befriedigenden Aufgabe machte. Es ist zu hoffen, dass die später zu erwähnenden neueren Arbeiten diese Unklarheiten beseitigen werden.

Die Ansicht Schmidts über die Wirkung dieser Körper findet sich in der Lehre von den „zymoplastischen Substanzen“ niedergelegt, die früher bereits besprochen wurde. Schmidt sieht diese Körper nicht als identisch mit dem Fibrinferment an, sondern charakterisiert das wirksame Prinzip als einen oder mehrere alkohollösliche, hitzebeständige Substanzen, die das Fibrinferment aus einer im Plasma vorhandenen unwirksamen Vorstufe in Thrombin überführen.

Im Gegensatz hierzu wird der wirksame Körper der Gewebssäfte von mehreren Untersuchern, besonders von Halliburton und Pikelharing für das Fibrinferment oder eine Vorstufe desselben gehalten.

Halliburton und Friend (370) schlossen sich in ihren Versuchen an ältere Beobachtungen von Gamgee¹⁾ an. Dieser hatte gezeigt, dass man aus Fibringerinnseln durch Extraktion mit 8 proz. Kochsalzlösung eine globulin-

¹⁾ Journ. of Physiol. I. 145. Zitiert nach Halliburton.

altige Flüssigkeit erhält, die stark fermentative Eigenschaften besitzt. Halliburton und Friend suchen nun die Globulinnatur des Fibrinfermentes dadurch zu erweisen, dass sie aus den Geweben ein Globulin, das „Zellglobulin“ gewinnen, dem ebenfalls fibrinoplastische Eigenschaften zukommen und das dieselbe Natur besitzt wie das von Gamgee aus Fibrin erhaltene Globulin.

Das wirksame Zellglobulin wurde von Halliburton (196, 197) besonders reichlich aus Lymphocyten durch Extraktion mit Natriumsulfat und nachfolgende Fällung mit Magnesiumsulfat gewonnen. Es lassen sich so zwei Globuline gewinnen: das bei 50° gerinnende Globulin a ist fermentativ unwirksam, während das bei 75° koagulierende Globulin b identisch mit dem Fibrinferment ist. Dasselbe Globulin kann auch aus den Stromata der roten Blutkörperchen extrahiert werden (370), die ja bekanntlich die Gerinnung in hohem Grade befördern. Die Beweise für die Fermentnatur dieses Globulins sind nicht zwingend. Halliburton weist auf Analogien hin, die zwischen dem Zellglobulin und dem Fibrinferment im Verhalten gegen die Wirkung der Hitze, des Alkohols, der Salzfällung usw. bestehen. Auch andere Zellglobuline, wie z. B. das Myosinogen des Muskelgewebes, sollen Fibrinferment enthalten, so dass also verschiedene chemische Individuen als Fibrinferment wirken können.

Halliburton stellt sich also vor, dass bei der Blutgerinnung aus den zelligen Elementen, speziell den Leukocyten, Zellglobulin-Thrombin in das Plasma tritt und sich mit dem Fibrinogen verbindet.

Ebenso wie Halliburton sieht auch Pekelharing (210) die wirksame Substanz der Gewebssäfte als Fibrinferment an oder doch wenigstens als dessen Vorstufe. Aber Pekelharing schreibt dem Fibrinferment nicht die chemischen Charaktere eines Globulins zu, sondern versucht den Nachweis zu erbringen, dass das Zymogen des Thrombins ein Nukleoalbumin oder, wie man jetzt sagt, ein Nukleoproteid ist, und das wirksame Thrombin eine Kalkverbindung dieses Eiweisskörpers. Einen wesentlichen Fortschritt macht Pekelharing, insofern als es ihm gelingt dieses Nukleoalbumin nicht nur aus den Geweben, sondern auch aus den Arten von Blutplasma darzustellen, bei denen ein Gehalt an Prothrombin als vorhanden anzunehmen ist.

Pekelharing (210) knüpft an die früher von ihm gemachte Beobachtung an, dass man aus Oxalatplasma mit dem Globulinniederschlag einen Körper erhält, der mit Kalk zusammen Fibrinferment gibt (170). Er versucht nun dieses Zymogen zu isolieren und von den Globulinen zu reinigen. Das Verfahren dabei ist kurz folgendes: Im Oxalatplasma wird das Fibrinogen mit Kochsalz gefällt und das Filtrat der Dialyse unterworfen, bis sich eine Trübung zu bilden beginnt. Man fügt nun Essigsäure bis zur leicht sauren Reaktion hinzu; es entsteht ein Niederschlag. Dieser Niederschlag ist in verdünnten Alkalien und Neutralsalzlösungen löslich, dagegen zum

Unterschied vom Globulin nicht in verdünnten Säuren. Diese Substanz ist das Zymogen des Fibrinfermentes; denn sie liefert mit Kalksalzen ein handelt wirksames Thrombin.

Durch Pepsinverdauung lässt sich der Nachweis erbringen, dass das Zymogen nichts anderes ist als Nukleoalbumin. Es bildet sich nämlich bei einem Niederschlag, der in Säuren unlöslich, in Alkalien leicht löslich und eine phosphorreiche Asche liefert. Dieser Niederschlag ist also Nukleoalbumin.

Pekelharing gibt noch zwei andere Methoden zur Isolierung des Zymogens an, die im wesentlichen ebenso wie die erste auf eine Trennung des Nukleoalbumins von den Globulinen, mit denen es ausgesalzen wird, durch verdünnte Säuren in salzarmer Lösung hinauslaufen.

Das Nukleoalbumin ist in verdünnten Kochsalzlösungen löslich, fällt aber bei Abkühlung auf 0° wieder aus und kann so von dem noch anhaftenden Globulin, welches in Lösung bleibt, befreit werden. Diese Beobachtung stimmt mit der oben erwähnten Mitteilung von Hammarsten überein.

Das Fibrinferment ist also nach Pekelharing die Kalkverbindung eines Nukleoalbumins.

Das Nukleoalbumin findet sich im zirkulierenden Plasma nicht gelöst vor, sondern stammt aus den geformten Elementen, speziell den Leukocyten und Blutplättchen; denn es gelingt durch verschiedene gerinnungshemmende Mittel, z. B. durch Blutegelextrakt oder Fluornatrium ein Plasma zu gewinnen aus dem sich, wenn alle geformten Elemente durch Abschleudern entfernt sind, kein Zymogen und kein Nukleoproteid durch die angeführten Methoden darstellen lässt. Darauf wird später noch ausführlicher eingegangen werden.

Das Oxalatplasma dagegen enthält das Zymogen des Thrombins; mithin wirken die Oxalate und Fluoride, welche beide die Kalksalze fällen, in etwa verschiedener Weise, indem nur die letzteren zugleich auch die Abgabe des Zymogens von den geformten Elementen in das Plasma verhindern.

Pekelharing zeigt nun weiterhin, dass auch die aus Gewebsauszügen, besonders aus den Auszügen von Thymus, Hoden usw. gewonnenen Nukleoalbumine mit Kalk zusammen fibrinoplastische Eigenschaften zeigen. Auch diese Nukleoalbumine werden von Pekelharing als Vorstufen des Fibrinfermentes aufgefasst, da sie mit Kalksalzen im extravaskulären und intravaskulären Plasma Gerinnungen hervorrufen. Die Nukleoalbumine der Gewebe unterscheiden sich nun untereinander und von dem aus Plasma gewonnenen Nukleoalbumin in verschiedenen Punkten, z. B. in ihrem Verhalten gegen Erwärmen: sie werden bei verschiedener Temperatur fibrinoplastisch unwirksam (213). Daraus muss man schliessen, dass es nicht ein Fibrinferment gibt, sondern dass die Kalksalze verschiedener Nukleoalbumine als Fibrinferment wirken können; sogar das Kasein der Milch hat unter Umständen die Eigenschaften des Fibrinfermentes.

Wie man sieht, berührt sich die Lehre Pekelharings in gewissen Punkten mit der Theorie Lilienfelds, indem bei beiden Autoren die Bedeutung der Nukleinkörper für den Gerinnungsvorgang betont wird. Jedoch Lilienfeld (433) sein Leukonuklein nicht als Ferment oder Proferment betrachtet wissen.

Die Theorie Pekelharings, der sich Castellino (188) vollständig anschliesst, dass nämlich das Thrombin ein Kalksalz ist, steht nicht im Widerspruch mit der von Hammarsten (165) klargelegten Rolle der Kalksalze bei der Gerinnung. Aber es sind andere Einwände gegen diese Annahme erhoben worden. Halliburton und Brodie (371) geben zwar zu, dass dem Nukleoalbumin fibrinoplastische Eigenschaften zukommen, glauben aber, dass seine Wirkung von dem des Fibrinfermentes verschieden ist; denn das Nukleoalbumin ist nicht imstande Salzplasma zum Gerinnen zu bringen und wirkt andererseits, intravaskulär beigebracht, viel deletärer als das Thrombin. Wie man sieht, hat also Halliburton seine Ansichten über die wirkenden Substanzen der Gewebssäfte vollkommen geändert (198). Jetzt sieht er sie als Nukleoproteide an und als nicht identisch mit dem Thrombin. Pekelharing sucht diese Einwände zugleich mit anderen, die von Wright (215) herrühren, in einer späteren Arbeit zu widerlegen (212).

In neuerer Zeit macht besonders Hammarsten (124) darauf aufmerksam, dass das Thrombin doch vielleicht nicht als identisch mit Pekelharings Nukleoproteidkalkverbindung anzusehen ist, sondern ihr nur beigemengt sein kann. Man hat Berechtigung zu dieser Annahme, da sehr langsam, aus Blutserum bereitete Fermentlösungen nur Spuren von Nukleoproteiden enthalten, andererseits aber Pekelharings aus Gewebsauszügen gewonnene Nukleoproteide nur ziemlich schwach wirken.

Diesen Einwänden gegenüber halten jedoch Pekelharing und Huisman (213) an der Fermentnatur der Nukleoproteide fest und suchen darzulegen, dass selbst auf elektrolytischem Wege gewonnene Nukleoproteide aus Hymus ganz erhebliche fibrinoplastische Eigenschaften besitzen.

Ein anderer, scheinbar sicherer Beweis für die Fermentnatur der in den Gewebssäften enthaltenen wirksamen Substanzen ergibt sich aus den interessanten Untersuchungen Delezennes (409—413) über die Gerinnung des Blutes bei Vögeln, Reptilien, Batrachiern und Fischen. Früher herrschte die Annahme, dass das Blut der Vögel besonders schnell gerinnt; allerdings finden wir schon in der älteren Literatur einige Angaben über auffallend langsame Gerinnung von Vogel- und Reptilienblut, so bei Alexander Schmidt (54) und Tiegel (447), Angaben, die jedoch keine Bestätigung gefunden hatten. Delezenne zeigte nun, dass es gelingt Vogelblut auch ausserhalb der Gefässe längere Zeit flüssig zu erhalten und zwar ohne Zusatz irgend einer gerinnungsfördernden Substanz, sofern man nur das Blut mit peinlich sauberen Kanülen aus den Gefässen entnimmt und in vollkommen staubfreien, sorgfältig gerei-

nigten Gefässen auffängt. Durch Zentrifugieren des Blutes erhält man Plasma, das sich nun sehr lange Zeit, oft bis zur beginnenden Fäulnis flüssig hält. Während das Blut sehr leicht durch hineingelangte kleine Staubpartikel und andere Verunreinigungen zum Gerinnen gebracht wird, ist das zellenfreie Plasma diesen Einflüssen gegenüber viel resistenter. Dagegen gerinnen Blut sowohl wie zellenfreies Plasma ausserordentlich schnell, wenn sie mit ein wenig Gewebssaft in Berührung kommen. Jedoch kann das Blut, wie erwähnt wurde, auch ohne Zusatz von Gewebssaft aus sich selbst heraus gerinnen, und zwar beginnt die Gerinnung im zentrifugierten oder sedimentierten Blut in der Leukocyten-schicht. Ganz ebenso verhält sich auch das Blut von Reptilien (411), Batrachiern und Fischen (412), kurz das Blut aller Tiere mit kernhaltigen Erythrocyten. Verfährt man dagegen mit dem Vertebratenblut in der Weise, wie es oben für das Vogelblut auseinandergesetzt wurde, so wird man doch nie mehr als eine mässige Verzögerung der Gerinnung bewirken können (413). Delezenne nimmt an, dass die Leukocyten oder überhaupt die geformten Elemente der Oviparen resistenter gegen äussere Schädigung sind als die der Mammalien, und dass sie das Fibrinferment erst auf stärkere Reize hin in das Plasma abgeben, eine Annahme, die sicher zutreffend ist.

Die Resultate Delezeunes wurden bald von Phisalix (440), Spangaro (287) und Fuld (193) in allen wesentlichen Punkten bestätigt. Man hat in dem Vogelplasma eine neue fibrinogene Flüssigkeit, die zur Lösung mancher experimenteller Fragen geeignet erscheint und, wie sich Ref. in zahlreichen Versuchen überzeugete, leicht zu gewinnen ist, was sich von dem Analogon des Vogelplasmas, dem nach Freund in paraffinierten Röhren flüssig erhaltenen Säugerplasma nicht gerade sagen lässt. Es empfiehlt sich für die Blutentnahme, die man an der Karotis oder noch leichter an der Iugularvene vornehmen kann, Gänse zu nehmen, da Hühner sehr häufig schon beim Aufbinden etc. zugrunde gehen.

Bei der Gerinnung nach Verwundungen des Vogels kommt das Blut stets in ausgiebige Berührung mit den Geweben, die, wie gezeigt wurde, schnelle Gerinnung bewirken. Enthalten die Gewebe nun Fibrinferment? Diese Frage ist von Delezenne und den späteren Untersuchern bejaht worden, und Fuld benutzte gerade zum Studium des Zeitgesetzes des Fibrinfermentes Gansplasma und Muskelextrakte, die ihm wegen der ausserordentlich schnell, oft in weniger als einer Minute erfolgenden Gerinnungen günstigere Versuchsbedingungen zu bieten schienen als die anderen künstlichen Gerinnungsgemische. Jedoch wirft Fuld (193) schon die Frage auf, ob die Muskelextrakte nicht vielleicht zymoplastische Substanzen und kein Thrombin enthalten; er glaubt aber diese Ansicht ablehnen zu müssen, da die wirksame Substanz der Gewebssäfte nicht hitzebeständig ist, während die zymoplastischen Substanzen nach Schmidt das Kochen ertragen.

Zu einem anderen Resultat betr. die Natur der gerinnungsbefördernden Substanzen aus den Geweben kommt Arthus (348, 178, 179) auf Grund Beobachtungen am Fluoridplasma als Indikator für Fibrinferment. Das Fluoridplasma (0,3% Fluornatrium enthaltend) ist für diese Zwecke viel geeigneter als Oxalatplasma, da die Fluoride in geringer Konzentration die Wirkung des Fibrinfermentes nur wenig behindern. Zunächst findet Arthus seine Angabe bestätigt, dass Blut bei ausgiebiger Berührung mit den Geweben beim Fließen über die Haut viel schneller gerinnt, als wenn es direkt dem Gefäß in einem Glase aufgefangen wird. Ebenso vermögen Mäusen von Organen die Gerinnung des extravaskulären Blutes ganz erheblich beschleunigen. Was geben nun die Gewebe an das Blut ab? Sicherlich enthalten sie kein Fibrinferment; denn sie sind nicht imstande Fluoridplasma zu koagulieren, das auf Zusatz vom Thrombin ganz leicht gerinnt. Aber sie enthalten auch kein Prothrombin; denn auch mit Kalksalzen behandelt werden sie unwirksam. Soweit sind die Ausführungen von Arthus zwingend. Er sucht er aber die Wirkung der thermolabilen gerinnungsbefördernden Substanzen dadurch zu erklären, dass er annimmt, die Gewebsextrakte besitzen die Fähigkeit die Leukocyten zur beschleunigten Abgabe von Thrombin zu veranlassen. Hierin allein kann man aber sicher die Bedeutung der Gewebssäfte nicht sehen; denn, wie Hewlett (201) ganz richtig bemerkt, werden die Gewebssäfte auch in ganz zellenfreiem Plasma, z. B. Gans- oder Eizoonplasma. Nur der negative Teil von Arthus' Ausführungen ist also einsehend.

In neuester Zeit endlich vertritt Loeb (375) die Fermentnatur der Substanzen aus den Geweben, die er „Koaguline“ nennt. Sie sind allerdings nicht ganz identisch mit dem Fibrinferment aus Blutserum und besitzen eine viel ausgesprochenere Spezifität; ihre Wirkung ist aber gleich der des Thrombins. Auch Loeb nimmt also die Existenz mehrerer verschiedenen Körper an, die alle wie Fibrinferment wirken können.

Während in dem Vorhergehenden im wesentlichen die Untersuchungen der Forscher besprochen wurden, welche die wirksame Substanz der Gewebssäfte für Fibrinferment halten, mögen hier noch einige Arbeiten erwähnt werden, die in dieser Frage eine andere Stellung einnehmen und zum Teil sehr weit von den herrschenden Vorstellungen entfernen. Die Lilljundsche Lehre von den zymoplastischen Substanzen und Lilljunds Theorie, die hierher gehören, sind bereits früher erwähnt. Daneben sind es besonders noch die Untersuchungen von Wooldridge und Wright, die kurz besprochen werden müssen. Ausführlicher auf die eigenartige Gerinnungstheorie Wooldridges einzugehen dürfte kaum notwendig sein, da sie ausser Wright wohl keinen ernstlichen Anhänger gehabt hat und längst verlassen ist. Die Theorie von Wooldridge, wenigstens in ihrer letzten Fassung (454), zeichnet sich dadurch von allen seit Alexander

Schmidt aufgestellten Gerinnungstheorien aus, dass sie nicht allein die Beteiligung des Fibrinfermentes bei der Gerinnung leugnet, sondern auch jede Bedeutung der geformten Elemente in Abrede stellt. Das Plasma enthält schon allein für sich alle zur Gerinnung notwendigen Faktoren; es sind das die von Wooldridge als A- und B-Fibrinogen bezeichneten Körper, die sich unter gewissen Bedingungen zu Fibrin verbinden. Das A-Fibrinogen kann aus „Peptonplasma“ durch längere Abkühlung auf 0° als körniger Niederschlag erhalten werden und entspricht wahrscheinlich zum Teil dem, was von den anderen Autoren als Blutplättchen beschrieben worden ist. Das B-Fibrinogen, wie es sich im Plasma vorfindet, ist eine Vorstufe des Hammarstenschen Fibrinogens, aber nicht identisch mit diesem. Denn das Fibrinferment ist auf das Plasmafibrinogen gänzlich ohne Wirkung, während es Hammarstens Fibrinogen, das offenbar durch die mehrfache Salzfällung stark verändert ist, prompt zum Gerinnen bringt. Das Fibrinferment, dessen Existenz nicht geleugnet wird, ist nicht die Ursache, sondern nur ein Produkt der Gerinnung.

Die wahren Gerinnungserreger sind die Fibrinogene, nämlich das A-Fibrinogen und die analog wirkenden „Gewebsfibrinogene“. Diese werden durch Extraktion der Gewebe mit verdünnter Kochsalzlösung und nachfolgende Fällung mit Essigsäure erhalten. Sie sind ganz allgemeine Bestandteile der Gewebe, und Wooldridge spricht die Vermutung aus, dass der grösste Teil des Protoplasma sich aus solchen Fibrinogenen zusammensetzt. Der Name Fibrinogene kommt ihnen ebenso zu wie dem B-Fibrinogen des Plasma; denn sie gehen in die Masse des gebildeten Fibrins mit ein und werden bei der Gerinnung verbraucht.

Der flüssige Zustand des Blutes innerhalb der Gefässe sowohl, als die Gerinnung des Blutes sind ein Ausdruck der Wechselwirkung der beiden Fibrinogene (fibrinogen-interaction), bei deren Zusammentreten man eine positive und negative Phase zu unterscheiden hat. Die negative Phase überwiegt im zirkulierenden Blute. Demgemäss beobachtet man bei Injektion von Gewebsfibrinogen in die Blutbahn keineswegs immer Thrombosen. Vielmehr ist das Blut danach häufig für kürzere oder längere Zeit ungerinnbar geworden als Ausdruck der negativen Phase in der Wechselwirkung der Fibrinogene. Grössere Mengen von Gewebsfibrinogenen können aber doch intravaskuläre Gerinnungen bewirken, die sich vornehmlich im Pfortadergebiet finden. Im extravaskulären „Peptonplasma“ beobachtet man nur die positive Phase der Wechselwirkung. Das Peptonplasma gerinnt, selbst nach Entfernung des A-Fibrinogens, regelmässig sehr schnell durch Gewebsfibrinogen. Beide Körper, ebenso das aus Blutserum durch Säurefällung erhaltene „Serumfibrinogen“ wirken in der gleichen Weise. Bei der normalen Blutgerinnung verbindet sich das A-Fibrinogen mit dem B-Fibrinogen. In manchen Transsudaten können Gewebsfibrinogene keine Gerinnung erzeugen, obwohl diese

essigkeiten B-Fibrinogen enthalten. Das beruht aber nur darauf, dass das in den Transsudaten enthaltene Fibrinogen offenbar stark verändert ist, wie überhaupt das B-Fibrinogen in verschiedenen Modifikationen vorkommt. keineswegs in seinen Eigenschaften so konstant ist, wie besonders in manchen Fällen angenommen wird.

Es würde zu weit führen hier die einzelnen Arbeiten zu besprechen, aus denen Grund der von Wooldridge zur Aufstellung seiner Theorien kommt. (454, 391—392). Es sei nur bemerkt, dass in früheren Arbeiten besonders die Bedeutung der Lecithine für den Gerinnungsvorgang hervorgehoben ist, und zwar soll das A-Fibrinogen Lecithin auf das B-Fibrinogen übertragen. (448—449). Später scheint Wooldridge von dieser Ansicht zurückgekommen zu sein.

Wooldridges Gerinnungstheorie hat keine Anhänger gefunden und nach dem frühen Tode dieses Forschers sehr bald ganz verlassen worden, besonders auf Grund der von Halliburton (197), Pekelharing (210), Wrigth (77) u. a. geäußerten Bedenken, die im wesentlichen darauf hinweisen, dass die „Gewebefibrinogene“ und das A-Fibrinogen nichts anderes enthalten als das Zymogen des Fibrinfermentes, dessen Abstammung aus denselben Elementen sich aus Pekelharing's Beobachtungen ergibt, und dass Versuche am Peptonplasma wegen der sehr verwickelten in diesem Plasma obwaltenden Bedingungen nicht ohne weiteres zu generalisieren seien. Letzteres ist auch zweifellos der Hauptgrund dafür gewesen, dass Wooldridge seine eigenen Beobachtungen ausnahmslos falsch gedeutet hat, wie sich bei Betrachtung der Eigenschaften des Peptonplasma zeigen wird.

In der Folgezeit hat Wright (215, 393—396) versucht die Theorie Wooldridges fortzuführen, besonders durch genauere Untersuchung der nach Injektion von Gewebs- oder „Zellfibrinogen“, wie er es nennt, auftretenden Blutveränderungen, worauf später noch einzugehen ist. Das Fibrinferment ist nach Wrigth ein Gemisch aus Zellfibrinogen und Kalksalzen. Später äußert übrigens Wrigth die Ansicht (396), dass die gerinnungsbefördernden Stoffe gar nicht aus den Zellen, sondern aus der beigefügten Lymphe stammen, eine Auffassung, die in dieser Allgemeinheit ausgesprochen sicher nicht richtig ist.

Wie man aus dieser Zusammenstellung über die gerinnungsbefördernden Substanzen der Gewebssäfte ersieht, bestehen ganz weitgehende und scheinbar vereinbare Differenzen in den Auffassungen der verschiedenen Autoren.

Nach Pekelharing (210), Delezenne (409—413) u. a. enthalten die Gewebe Fibrinferment oder eine seiner Vorstufen.

Nach Schmidt (54), Wooldridge (454), Lilienfeld (433), Arthus (434) enthalten sie kein Fibrinferment, sondern Substanzen, die in anderer Weise gerinnungsbefördernd wirken. Über die Einzelheiten der Wirkung steht aber auch hier die weitgehendste Divergenz.

Nach Pekelharing (210), Halliburton (371), Lilienfeld sind die wirksamen Substanzen Nukleoproteide, nach Schmidt sind alkohollösliche Substanzen, während Wooldridge sie als fibrinogenähnliche Körper ansieht.

Pekelharing (210), Delezenne (409), Conradi (358) geben an, dass die wirksamen Substanzen thermolabil seien, während Schmidt und Wooldridge die Substanzen durch Kochen nicht zerstören konnten.

Diese weitgehende Divergenz der Anschauungen findet auch Ausdruck in den beiden wichtigsten Theorien über die Entstehung des Fibrinfermentes, nämlich der Lehre von Alexander Schmidt und der Vorstellung, die sich aus den Arbeiten von Pekelharing und Hammarsten ergibt. Letztere Theorie, welche die herrschende war, besagte, dass das Plasma Kalksalze enthält, die ein Zymogen des Fibrinfermentes aktivieren; dieses Zymogen, ein Nukleoprotein, wird erst extravaskulär von den geformten Elementen in das Plasma abgegeben. Demgegenüber nimmt Schmidt an, dass ein Prothrombin sich bereits im zirkulierenden Plasma findet und dass es ohne Beteiligung von Kalksalzen durch zymoplastische Substanzen aktiviert wird, die aus den Leukocyten erst extravaskulär austreten. Freies Alkali kann diesen Vorgang erheblich unterstützen.

Es musste natürlich sehr wünschenswert erscheinen die hier vorliegenden Widersprüche nach Möglichkeit aufzuklären. Dieser Aufgabe haben Fuld (194), der Verf. (207, 208), sowie Fuld und Spiro (195) unterzogen. Sie kommen dabei unabhängig voneinander zu Resultaten, die in allen wesentlichen Punkten miteinander übereinstimmen und geeignet sind, einen grossen Teil der oben erwähnten Missverständnisse zu beseitigen.

In seiner ersten Mitteilung (207) zeigt der Verf., dass ein Teil der Widersprüche zwischen Schmidt einerseits, Arthus, Hammarsten und Pekelharing andererseits bestehenden Widersprüche betr. der Kalkwirkung zweifelsfrei darauf zurückzuführen ist, dass das Prothrombin Schmidts und das der anderen Autoren nicht identisch ist. Es gibt nämlich sicher mindestens zwei unwirksame Stufen des Fibrinfermentes. Die eine findet sich im Oxalatplasma und wird nur durch Kalksalze aktiviert; das ist das Prothrombin Pekelharing's, vom Verf. vorläufig α -Prothrombin genannt. Die andere unwirksame Modifikation des Thrombins findet sich im Blutserum neben dem wirksamem Thrombin vor, und zwar in sehr reichlicher Menge. Diese Modifikation wird nicht durch Kalksalze, wohl aber durch Alkalien und Säuren aktiviert, auch bei vollständiger Abwesenheit von Kalksalzen, in den wirksamen Zustand übergeführt, wie Fuld (194) und der Verf. in Bestätigung der Schmidt'schen Angaben dartun. Dieses Proferment, vom Verf. β -Prothrombin, Fuld (194) Metazym genannt, findet sich nur im Serum vor und fehlt in jedem nicht geronnenen Plasma, so z. B. im Oxalat- und Fluoridplasma.

ist deswegen anzunehmen, dass diese unwirksame Stufe des Fibrin-fermentes weniger ein Prothrombin vorstellt als eine Modifikation, in die das Thrombin sehr schnell nach der Gerinnung übergeht. Es wird dies daraus wahrscheinlich, dass nämlich das Serum auffallend wenig freies Thrombin enthält. Das Blut gerinnt ausserhalb der Gefässe in wenigen Minuten, wobei das Thrombin erst noch bilden muss. Die fermentative Kraft selbst nämlich frischen Serums ist aber so schwach, dass eine Fibrinogenlösung erst in $\frac{1}{2}$ Stunde gerinnt. Obwohl nun eine grosse Menge Ferment bei der Gerinnung dem Fibrin sehr fest anhaftet und mit ihm entfernt wird, so ist doch wahrscheinlich, dass kurz nach der Gerinnung ein erheblicher, ja der grösste Teil des gebildeten Thrombins in einen unwirksamen Zustand übergeht, aus dem es durch Alkali- oder Säurewirkung wieder aktiviert werden kann. Der Name „Metathrombin“ scheint daher für diesen Körper sehr passend zu sein. In welcher Weise man sich die Bildung des Metathrombins aus dem Thrombin vorzustellen hat, ist ganz unbekannt. Man könnte an die Kondensation, Polymerisation oder ähnliche Vorgänge denken.

Die chemischen Eigenschaften des Metathrombins, das Verhalten gegen Erwärmung etc. sind etwa dieselben wie die des Thrombins. Nur besitzt das Metathrombin eine erhebliche grössere Widerstandskraft gegen die schädigenden Einflüsse von Luft, Licht etc. als das Thrombin. Wenn man daher Serum mehrere Tage in offener Schale an der Luft stehen lässt, bis der Thrombingehalt vollständig verschwunden ist, so enthält es noch reichliche Mengen Methathrombin.

Das aus dem Metathrombin durch die Aktivierung mit Alkali gebildete Thrombin zerfällt sehr schnell wieder, resp. wird schnell unwirksam, besonders bei alkalischer Reaktion und höherer Temperatur. Doch ist es fraglich, ob hierin ein prinzipieller Unterschied gegen das bei der Gerinnung gebildete Thrombin liegt. Ebenso ist es noch nicht sicher festgestellt, ob das aus dem Metathrombin abgespaltene Ferment wieder in den Metathrombinzustand übergeht. Nach Versuchen des Verf. ist es nicht wahrscheinlich.

Auffallend und ebenfalls noch nicht hinreichend aufgeklärt ist die Tatsache, dass die Wirkung des mit Alkali aktivierten Serums durch normales, fermenthaltiges Serum erheblich gehemmt wird. Es ist möglich, dass dabei Antikörperwirkungen in Frage kommen.

Während also durch den Nachweis zweier verschiedener inaktiver Stufen des Fibrinfermentes ein Teil des Widersprüche zwischen den Angaben Schmidts und denen der späteren Untersuchungen beseitigt war, blieb doch die Untersuchung und Aufklärung der Wirkung der zymoplastischen Substanzen übrig. Es war zu untersuchen, ob es überhaupt zymoplastische Substanzen gibt und auf welche der unwirksamen Vorstufen des Fibrinfermentes dieselben wirken. Ferner war die Beziehung der Kalksalze zu der Wirkung der zymoplastischen Substanzen sicher zu stellen.

Angaben über Schmidts zymoplastische Substanzen finden sich in der Literatur nur sehr spärlich vor. Lilienfeld (433) glaubt ihre Wirkung auf saures Phosphat zurückführen zu können und Spiro und Ellinger (289) geben an, durch zymoplastische Substanzen Peptonplasma zum Gerinnen gebracht zu haben.

Die vom Verf. unternommenen Versuche nach Schmidt aus den Alkoholextrakten der Zellen durch Eindampfen zymoplastische Substanzen zu gewinnen, haben zu keinem Resultat geführt, und es konnte bisher nicht aufgeklärt werden, worauf die von Schmidt beobachteten Wirkungen zu beziehen sind.

Dagegen gelingt es leicht festzustellen, dass in allen Geweben, besonders in den nukleinreichen, wie Thymus, Lymphdrüsen etc. und auch in dem Stroma roter Blutkörperchen, nicht hitzebeständige, gerinnungsbefördernde Substanzen vorhanden sind. Diese Substanzen können durch einfache Extraktion der Gewebe mit Kochsalzlösung gewonnen werden. Bei längerem Stehen werden diese Extrakte unwirksam, selbst wenn man durch Antiseptika jede Fäulnis fernhält. Im Vakuum eingedampft behalten die Gewebssäfte als trockene Pulver ihre Wirksamkeit dagegen lange bei.

Enthalten diese Gewebsauszüge nun Fibrinferment oder Pikelharings-Zymogen? Die Versuche von Fuld und Spiro (195) und vom Verf. (208) zeigen, dass das nicht der Fall ist. Denn die Gewebsauszüge aus Vogel-lebern sind nicht imstande, selbst bei Anwesenheit von Kalksalzen, eine nach Hammarsten bereitete Fibrinogenlösung zum Gerinnen zu bringen, während das durch spontane Gerinnung des Gansblutes gewonnene fermenthaltige Serum diese Fähigkeit besitzt.

Ebensowenig gelingt es mit Gewebsausügen von Säugetieren Fibrinogenlösungen, Oxalatplasma und Fluoridplasma zum Gerinnen zu bringen, mögen die Extrakte vorher mit Kalksalzen behandelt sein oder nicht. In der Fibrinogenlösung sind die Extrakte auch bei Anwesenheit von Kalksalzen unwirksam, wie auch in gewissen Transsudaten, z. B. mehreren untersuchten Hydroceleflüssigkeiten.

Dagegen wird die Gerinnung des Gesamtblutes durch Zusatz von Gewebsextrakt ganz erheblich beschleunigt, ebenso wird Gerinnung im Gans-, Pepton- und zuweilen im Blutgeleextraktplasma bewirkt, jedoch immer nur bei Anwesenheit von Kalksalzen. Im entkalkten Gans- und Peptonplasma sind die Gewebssäfte völlig unwirksam.

Die fermentative Wirkung von Blutserum kann durch Zusatz von Gewebssaft ebenfalls ausserordentlich verstärkt werden, ähnlich wie durch vorübergehende Vermehrung der Alkalenssenz. Jedoch ist es nicht wahrscheinlich, dass die Gewebssäfte das Metathrombin aktivieren. Denn sie wirken nur bei gleichzeitiger Anwesenheit von Kalksalzen, während die Alkaliaktivierung auch im entkalkten Serum gelingt.

Aus allen diesen Beobachtungen — es können hier nur die hauptsächlichsten erwähnt werden — ziehen Fuld-Spiro und der Verf. den Schluss, dass in den Gewebssäften eine Substanz vorhanden ist, die durch das Zusammenwirken mit einem anderen Körper, der sich im Gans- und Peptonplasma und Serum findet, bei Gegenwart von Kalksalzen Fibrinferment liefert. Die kaskade zymoplastische Substanz der Zellen bezeichnet Fuld als Cytozym, der Verf. als Thrombokinase, die im Plasma vorhandene Substanz als Plasmozym resp. Thrombogen. In dem folgenden sollen die vom Verf. benutzten Namen benutzt werden, womit natürlich einer definitiven Nomenclatur nicht vorgegriffen werden soll.

Die Thrombokinase ist ein ganz allgemeines Protoplasmaprodukt und findet sich auch in den Zellen des Blutes, speziell den Blutplättchen und Leukocyten, das Thrombogen ist bisher jedoch nur im Plasma gefunden worden. Das Thrombogen fehlt in keiner der künstlich gewonnenen Plasmen; daher nimmt Fuld an, dass es sich auch schon gelöst im zirkulierenden Plasma vorfindet. Der Verf. glaubte in dem Fluoridplasma eine Reaktionsflüssigkeit gefunden zu haben, die frei von Thrombogen ist. Denn es ergab sich durch die Untersuchungen von Pekelharing (170) und Arthus (178) gezeigt worden, dass die Wirkung der Fluoride etwas anderes ist als die der Oxalate. Denn während Oxalatplasma schon auf einfachen Zusatz von CaCl_2 gerinnt, also Proferment enthält, gerinnt das Fluoridblut auf CaCl_2 -Zusatz nicht, wenn es mit destilliertem Wasser verdünnt wird, das Fluoridplasma dagegen bleibt auch dann flüssig. Daraus folgt, dass die Fluoride neben ihrer fällenden Wirkung auch die Eigenschaft haben, die Leukocyten gewissermaßen zu fixieren, so dass sie kein Proferment an das Plasma abgeben. Der Verf. zeigte nun, dass Fluoridplasma zuweilen auf Zusatz von Kalksalzen und Gewebssaft noch flüssig bleibt, obwohl es durch fertiges Thrombin zum Gerinnen gebracht wird. Der Verf. schloss daraus, dass auch das Thrombogen sich nicht gelöst im zirkulierenden Plasma findet, sondern erst extravaskulär aus den geformten Elementen entsteht, und zwar namentlich aus den Blutplättchen (480).

Diese Argumentationen sind durch die inzwischen erschienenen Arbeiten von Bordet und Gengou (186) hinfällig geworden. Denn diese Autoren, ebenso wie auch Fuld (194) zeigten, dass jedes Fluoridplasma Thrombogen enthält, das nur durch den sehr massigen Niederschlag von Fluorcalcium, der zugleich auch einen Teil des Fibrinogens mitreisst, mehr oder weniger vollständig absorbiert und festgehalten wird. Diese Tatsachen zwingen den Verf., seine früher sehr bestimmt ausgesprochene Ansicht zu modifizieren, und auch die Beobachtungen von Arthus (182), der sich auch gegen die Existenz des Thrombogens im zirkulierenden Blute ausgesprochen hat, sind sicher beweisend. Arthus machte nämlich darauf aufmerksam, dass manche Transsudate kein Thrombogen enthalten, was Alexander

Schmidt und Rauschenbach (82) schon längst bekannt war. Jedoch kann man annehmen, dass das Thrombogen in diesen ziemlich abgeschlossenen Flüssigkeiten rasch seine Wirksamkeit einbüsst, wenn nicht immer neue Mengen davon aus dem Blute in die Transsudate übergehen.

Durch den Nachweis des Thrombogens im Fluoridplasma werden auch die Versuche des Verfassers (480) über die Herkunft des Thrombogens berührt. Wie oben erwähnt wurde, enthalten alle bisher untersuchten Gewebe keine nachweisbaren Mengen von Thrombogen, jedenfalls nicht konstant. Dagegen findet Verf., dass sich in den Blutplättchen, die durch fraktionierte Zentrifugierung aus Fluoridplasma gewonnen werden, neben Thrombokinasen auch Thrombogen vorfindet. Seitdem im Fluoridplasma nun Thrombogen nachgewiesen worden ist, sind diese Versuche nicht mehr als einwandfrei anzusehen, zumal eine bisher nicht veröffentlichte Beobachtung des Verf. gegen die Bedeutung der Blutplättchen als Quellen des Thrombogens spricht. Bei der experimentellen Phosphorvergiftung fehlt nämlich zuweilen, wie schon seit längerer Zeit bekannt ist (93), das Thrombogen, während Blutplättchen sich in reichlicher Menge vorfinden und mikroskopisch nichts Abnormes erkennen lassen.

Man muss also leider sagen, dass bisher weder die Quelle des Thrombogens mit genügender Sicherheit bekannt ist, noch auch die Frage der Präexistenz desselben im zirkulierenden Blute beantwortet werden kann. Immerhin muss man die Präexistenz, in Übereinstimmung mit Fuld, für wahrscheinlich halten, wofür auch die nach Injektion von Thrombokinasen auftretenden Thrombosen sprechen. Vielleicht werden genaue hämatologische Untersuchungen des thrombogenfreien Blutes bei Phosphorvergiftung über die Quellen des Thrombogens aufklären.

Die Frage nach der Herkunft der Thrombokinasen gestaltet sich einfacher: bei den Säugetieren sind wahrscheinlich die Blutplättchen die Hauptquelle derselben bei der normalen Gerinnung, und es ist gewiss kein Zufall, dass alle die Flüssigkeiten, welche keine Blutplättchen enthalten, wie die Lymphe und auch wahrscheinlich das Blut der Oviparen unter geeigneten Bedingungen nur sehr langsam gerinnen oder überhaupt dauernd flüssig bleiben. Man wird nicht fehl gehen, wenn man annimmt, dass die Thrombokinasen dieser Flüssigkeiten aus den Leukocyten stammt, welche die wirksamen Substanzen viel langsamer abgeben als die ungemein labilen Plättchen.

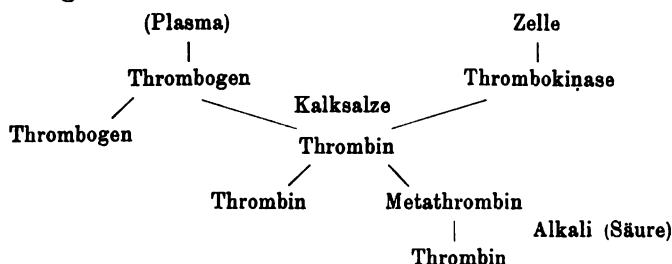
Nach der im vorhergehenden entwickelten Anschauung von Fuld und Spiro (195) und vom Verf. (208) würde sich der Vorgang der Blutgerinnung also etwa folgendermassen gestalten: *Im Plasma des zirkulierenden Blutes finden sich Fibrinogen, Kalksalze und wahrscheinlich auch Thrombogen. Ausserhalb der Gefässe geben die geformten Elemente, besonders die Blutplättchen, durch die Berührung mit Fremdkörpern gereizt, Thrombokinasen in das Plasma ab. Die Thrombokinasen bilden nun mit dem Thrombogen und den Kalksalzen zusammen Thrombin.* Wie man sich das Zusammenwirken dieser drei Körper

vorzustellen hat, ob die Thrombokinase etwa nach Art eines Amboceptor in das Thrombinmolekül mit übergeht, und was für eine Rolle dabei die Kalksalze spielen, muss bei der Unkenntnis der chemischen Natur der Fermente dahingestellt bleiben. Jedenfalls steht soviel fest, dass Kalksalze im Augenblick vorhanden sein müssen, in dem die Thrombokinase mit dem Thrombogen zur Thrombinbildung zusammenwirkt. Sobald Thrombin entstanden ist, wird der Kalk für den Gerinnungsvorgang entbehrlich. Das Fibrinferment entsteht also durch ein Zusammenwirken von mindestens drei Substanzen.

Bei diesem Vorgang der Fermentbildung wird nun niemals der gesamte Vorrat an Thrombogen verbraucht, sondern es findet sich eine erhebliche Menge davon nach erfolgter Gerinnung noch im Serum vor und kann durch nachträglichen Zusatz von Gewebssaft wieder aktiviert werden.

Ein erheblicher Teil des gebildeten Fermentes geht sehr schnell nach der Gerinnung in die unwirksame Form des Metathrombins über und kann später noch aus dieser Form durch Alkali oder Säure wieder in Thrombin übergeführt werden.

Man kann den ganzen Vorgang der Fermententstehung nach Fuld (194) schematisch folgendermassen ausdrücken:



Dieses Schema enthält noch Punkte, die nicht ganz sicher feststehen; es gibt aber am klarsten die bisher bekannten Erscheinungen wieder.

Über das Vorkommen der Fermentvorstufen in verschiedenen Körperflüssigkeiten unterrichtet folgende Tabelle:

	Thrombogen	Thrombo- kinase	Thrombin	Meta- thrombin
Kirkul. Blutplasma	+?	—	—	—
Exsudate (Ascites)	+	—	—	—
Hydrocele-Flüssigkeit	—	—	—	—
Oxalatplasma	+	+	—	—
Transplasma	+	—	—	—
Serum	+	+?	+	+
Thrombinlösung nach Schmidt . .	?	?	+	—
Fluoridplasma	+	—	—	—

Aus den im vorhergehenden gegebenen Ausführungen ergibt sich, dass das zirkulierende Blut deswegen flüssig bleibt, weil es keine Thrombokinasen enthält, resp. weil die in ihm nur sehr langsam entstehende Thrombokinasen durch gerinnungshemmende Körper unschädlich gemacht wird, wie in einem späteren Kapitel gezeigt werden soll.

Im ganzen geht aus dem Gesagten hervor, dass die moderne Anschauung über die Entstehung des Fibrinfermentes eine weitgehende Übereinstimmung mit der wenig gewürdigten Theorie Alexanders Schmidts von den zymoplastischen Substanzen darbietet. Das Thrombogen entspricht dem Schmidtschen Proferment, die Thrombokinasen den zymoplastischen Substanzen. Dagegen scheint Schmidt darin geirrt zu haben, dass er das Metathrombin ebenfalls mit dem Prothrombin (= Thrombogen) als identisch angesehen hat. Da dieses Metathrombin bei Abwesenheit von Kalksalzen aktiviert wird, so mag sich daraus seine Stellungnahme gegen die Bedeutung der Kalksalze erklären. Woher sich die Resultate Schmidts mit den alkoholischen Auszügen der Zellen erklären, muss noch dahingestellt bleiben.

Die Auffassungen der Autoren, die in den Gewebssäften Fibrinferment oder ein Zymogen erblicken, das durch Kalksalze aktiviert wird, erklärt sich daraus, dass diese Untersucher sich zur Prüfung der Wirksamkeit solcher Reaktionsflüssigkeiten bedienten, die Thrombogen enthalten, wie z. B. das Gansplasma und das Peptonplasma. Diese Erklärung trifft aber nicht zu, da die Versuche von Pekelharing und Huiskamp (213), die nach Hammarsten bereitete Fibrinogenlösungen regelmässig durch Nukleoproteine aus Thymus zum Gerinnen bringen konnten. Man könnte annehmen, dass die von diesen Autoren benutzten Fibrinogenlösungen noch nicht ganz frei von Thrombogen gewesen wären. Diese Annahme ist aber nicht notwendig, denn in den Extrakten der Thymus finden sich häufig geringe Mengen von Thrombogen, die aus dem noch vorhandenen Blute oder der Lymphe stammen mögen. Häufig fehlen sie aber auch und dann vermögen selbst sehr wirksame Thymusextrakte, auch bei Anwesenheit von Kalksalzen, eine Fibrinogenlösung nicht zu koagulieren.

Während demnach das Prothrombin Schmidts zweifellos dem Thrombogen entspricht, umfasst der Begriff des Profermentes im Sinne Pekelharing das Thrombogen und die Thrombokinasen ohne Kalksalze. Da er sich aus zwei Faktoren zusammensetzt, muss natürlich auch seine Natur als Nukleoproteid zweifelhaft werden. Es ist aber wohl möglich, dass die Thrombokinasen ein Nukleoproteid ist. Jedenfalls zeigt sie sehr enge Beziehungen zu diesen Eiweisskörpern und kann durch längere Eiskühlung aus dem Pepton- und Oxalatplasma mit dem Nukleoproteidniederschlag scheinbar vollständig ausgefällt werden. Da dieser von Wooldridge (454), Hammarsten (1) und Pekelharing beobachtete Niederschlag (A-Fibrinogen, Zymogen) in Form feiner Körnchen ausfällt, die den Blutplättchen ähneln, so ergibt sich

draus ein weiterer Hinweis auf die Herkunft der Thrombokinase. Immerhin fehlt es auch nicht an Beobachtungen, die gegen die Identität der Thrombokinase mit gewissen Nukleoproteiden sprechen. Auffallend bleibt dabei aber auch die Tatsache, dass in all den Körperflüssigkeiten, die keine Thrombokinase enthalten, nach den Untersuchungen von Pekelharing und Fuld auch das durch Eiskühlung fällbare Nukleoproteid fehlt, so z. B. im Gansasma, im Fluorid- und Blutegeleextraktplasma. Es kann sich natürlich dabei auch nur um einen zwar nicht zufälligen, aber auch nicht kausalen Zusammenhang handeln. (Zerfall geformter Elemente.)

Das Thrombogen hat sicher nichts mit dem Nukleoproteid zu tun und durch Eiskühlung nicht auszufallen.

Unaufgeklärt, wie die Frage nach der Natur der Vorstufen des Fibrin fermentes, ist auch noch die Wirkungsweise der Kinase. Man ist bisher nicht in der Lage mit Sicherheit zu sagen, ob die Wirkung fermentativ oder quantitativ ist. Eine Beobachtung des Verf. (328) spricht für letzteres. Doch muss angegeben werden, dass eine Entscheidung noch nicht gegeben werden kann.

Zur Fermentbildung genügt aber nicht die einfache Anwesenheit des Thrombogens, der Thrombokinase und der Kalksalze im Plasma. Es kommt nämlich noch etwas Viertes hinzu, nämlich die Berührung mit benetzbaren Fremdkörpern, die nicht allein für die Abgabe der Thrombokinase aus den geformten Elementen, sondern auch für die Entstehung des Fermentes im Plasma von Bedeutung ist. Das haben die interessanten Versuche von Bordet und Gengou (185) gezeigt, die Verf. bestätigen kann. Fängt man nämlich Blut in paraffinierten Gefäßen nach der Methode von Freund (161) auf, so kann man durch lange andauerndes Zentrifugieren ein Plasma bekommen, das vollkommen frei ist von geformten Elementen, auch von Plättchen, die dabei wohl zum Teil zerfallen. Dieses Plasma bleibt flüssig, solange es nur mit paraffinierten Gegenständen in Berührung kommt, gerinnt aber sehr schnell, wenn es in ein nicht paraffiniertes, also benetzbares Glasgefäß gebracht wird. Es ist klar, dass die Berührung mit der Glaswand nicht etwa durch gewirkt hat, dass geformte Elemente zerfallen sind; denn es sind überhaupt keine mehr in diesem Plasma nachweisbar. Auch wird durch die Berührung mit der Glaswand nicht etwa die Wirkung des schon fertigen Fermentes auf das Fibrinogen ausgelöst; denn das „Paraffinplasma“ enthält überhaupt kein fertiges Thrombin, wovon man sich durch vorherige Ausfällung der Kalksalze überzeugen kann. Das entkalkte Paraffinplasma gerinnt nicht mehr in Berührung mit Fremdkörpern. Aus diesen Versuchen geht also hervor, dass die Entstehung des Fermentes aus den im Plasma vorhandenen Vorstufen durch Berührung mit Fremdkörpern ausgelöst oder wenigstens begünstigt wird.

Dem Verf. scheint dieser Versuch von Bordet und Gengou (185) eine gewisse allgemeine Bedeutung zu haben; nämlich für die Erklärung des

flüssigen Zustandes des Blutes. Höchst wahrscheinlich gelangt fortwährend etwas Thrombokinasen während des Kreislaufes in das Plasma. Es müssten nun natürlich tödliche Thrombosen entstehen, wenn der Organismus nicht über Einrichtungen verfügen würde, dieser Gefahr zu begegnen. Eine dieser Einrichtungen mag darin gesehen werden, dass in der Zirkulation der Kontakt mit benetzbaren Fremdkörpern meistens fehlt. Andere Vorrichtungen und Abwehrmassregeln werden später erwähnt werden.

Man wird gegen die im vorhergehenden gegebene Darstellung der Entstehung des Thrombins, wie sie sich aus den Arbeiten von Fuld und Spiro (195) und vom Verf. (208) ergibt, einwenden, dass die Theorie ausserordentlich kompliziert erscheint; sie soll auch durchaus nicht etwas Definitives darstellen. Aber man wird doch zugeben, dass diese Fassung vorläufig die beobachteten Erscheinungen am besten erklärt und vor allen Dingen den Vorzug besitzt, die zahlreichen einander widersprechenden Ansichten der Autoren in befriedigender Weise in Einklang zu bringen.

Es soll nun nicht verschwiegen werden, dass gegen die oben entwickelte Theorie Einwände geltend gemacht sind. Besonders hält Löb (436) an der Bedeutung der „Koaguline“ aus den Geweben als Fibrinfermente fest und bezweifelt die beschriebene Bedeutung der Kalksalze. Die Löbschen Einwände sind, soweit sie den ersten Punkt betreffen, wenigstens für Wirbeltiere nicht hinreichend begründet. Daher mag hier eine Diskussion vermieden werden. Was die Rolle der Kalksalze anlangt, so stehen freilich die von Fuld (194) und vom Verf. (208) gefundenen Tatsachen in schroffem Widerspruch zu den Befunden Löbs. Es muss weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, diese Divergenz aufzuklären.

Im Anschluss an das Vorhergehende mögen noch einige Bemerkungen über die Spezifität des Fibrinfermentes und seiner Vorstufen Platz finden. Duclaux (3) hatte angenommen, dass die Fibrinfermente in der Wirbeltierreihe keine deutlicher ausgesprochene Spezifität aufweisen. Dieser Ansicht widersprechen Bordet und Gengou (302) und Fuld (193). Die Untersuchungen von Löb (375) zeigen jedoch, dass die Auffassung Duclauxs zu Recht besteht und dass eine ausgesprochene Spezifität nur zwischen Wirbeltieren und Wirbellosen besteht. Dagegen zeigt die Thrombokinasen auch in der Wirbeltierreihe eine ziemlich stark ausgeprägte Spezifität. Die Angaben Löbs werden von Muraschew (209) vollkommen bestätigt.

Die Angaben über das Fibrinferment, die sonst noch in der Literatur vorliegen, sind, soweit sie nicht morphologische Fragen und gerinnungshemmende Körper betreffen, zu wenig zusammenhängend, als dass sie nach einheitlichen Gesichtspunkten geordnet werden könnten.

Sehr interessant, aber noch nicht genügend aufgeklärt, ist die Abkürzung der Gerinnungszeit des Blutes nach starken Blutverlusten, eine Erscheinung, der natürlich grosse physiologische Bedeutung zukommt. Die Tatsache war

schon Alexander Schmidt bekannt und ist in neuerer Zeit besonders von Arloing (398), Arthus (401) und Milian (438) untersucht worden. Die Änderungen der Gerinnungszeit sind, wie man sich leicht überzeugen kann, ganz erheblich und vollständig ausserhalb der Grenzen der Beobachtungsfehler. Die Gerinnungszeit sinkt oft von sieben bis auf weniger als eine Minute. Man kann vermuten, dass diese merkwürdige Erscheinung auf Veränderungen der Entstehung des Fermentes beruht. Die Einzelheiten sind aber noch nicht bekannt. Bei manchen Fällen von Hämophilie soll diese Schutzvorrichtung fehlen, obwohl die erstentnommenen Blutproben ganz normal schnell gerinnen; gerade darin soll ein Moment für die schwere Stillbarkeit hämophiler Blutungen gegeben sein.

Eine andere hierher gehörende Erscheinung, deren Ursachen auch noch nicht genügend erforscht sind, ist die Gerinnung des Leichenblutes. Es ist eine den Pathologen ganz geläufige Erscheinung, dass das Blut innerhalb der Gefässe der Leiche bald ziemlich ausgedehnt geronnen, bald wieder zum grösseren Teil flüssig ist. Ausserhalb der Gefässe gerinnt das flüssige Blut meistens wieder, aber nur sehr langsam. In der früheren Zeit, als die Lehre von den Fibrinkrasen noch herrschte, legte man auf die Menge und Anordnung der Blutgerinnsel im Leichenblute grossen Wert (Wunderlich [40]).

Die Ursachen dieser Erscheinungen sind, soviel Verf. sehen kann, bisher nur von Alexander Schmidt kurz diskutiert worden. Er ist der Ansicht, dass die Leukocyten innerhalb der toten Gefässe absterben, ohne das in ihnen enthaltene Thrombin, resp. die zymoplastischen Substanzen in das Plasma abzugeben. Es sind jedoch auch andere Möglichkeiten der Erklärung nach dem heutigen Stande der Kenntnis vorhanden. Die ganze Frage ist jedenfalls einer experimentellen Inangriffnahme wert.

Eine wichtige, aber wegen methodischer Schwierigkeiten nicht leicht zu lösende Frage ist die nach dem Zeitgesetz des Fibrinfermentes, d. h. nach dem Einfluss der Thrombinmenge auf die Blutgerinnungszeit.

Genauere Angaben darüber finden sich nur bei Fuld (193). Während frühere Untersucher, wie Duclaux (3) und Arthus (178) direkte Proportionalität annehmen, zeigt Fuld, dass bei Steigerung der Fermentmenge um das doppelte und gleichbleibender Fibrinogenmenge die Gerinnungsgeschwindigkeit nur um das $1\frac{1}{2}$ -fache steigt. Dies gilt jedoch nur für grössere Fermentmengen. Bei geringen Fermentmengen und langer Gerinnungszeit ist der Einfluss der Fermentmenge viel ausgesprochener, und man findet eine fast direkte Proportionalität.

Die Untersuchungen von Fuld sind zweifellos ein neuer Beweis für die fermentative Natur des Gerinnungsvorganges; sie sind aber zur Begründung des Zeitgesetzes des Fibrinfermentes nicht einwandsfrei zu verwerten, weil Fuld nämlich als Fermentlösung Muskelsaft, und als Reaktionsflüssigkeit Gansplasma verwandt hat, da er die Bedeutung der Muskelsäfte damals

noch nicht kannte und sie für fermenthaltig ansah. Die von Fuld beobachteten Gerinnungszeiten begreifen daher nicht nur die Zeit der zweiten, sondern auch die der ersten Phase der Gerinnung, der Entstehung des Thrombins in sich. Eine Wiederholung der Versuche mit Thrombin- und Fibrinogenlösung muss daher als wünschenswert bezeichnet werden.

Über die zeitlichen Verhältnisse der Bildung des Fibrinfermentes im extravaskulären Blut finden sich Angaben von Arthus (180). Er sistiert die Bildung des Thrombins im extravaskulären Blut zu verschiedenen Zeiten durch Zusatz von Fluornatrium und vergleicht die gebildeten Fermentmengen. Er findet dabei, dass die Produktion des Fibrinfermentes kurz vor dem Auftreten der ersten Gerinnungserscheinungen sehr schnell ansteigt und noch kurze Zeit nach dem Auftreten der ersten Gerinnung andauert.

V. Über das Fibrinogen und Fibrin.

(II. Phase der Blutgerinnung.)

Die zweite Phase der Blutgerinnung besteht, wie aus den vielfach bestätigten Untersuchungen von Hammarsten hervorgeht, in der Umwandlung eines im Plasma vorhandenen Eiweisskörpers, des Fibrinogens, in einen unlöslichen Eiweisskörper, das Fibrin, durch Wirkung des Fibrinfermentes. Eine andere als die fermentative Entstehung des Fibrins ist nicht bekannt.

Das Fibrinogen ist nach Hammarsten (120, 121) in die Gruppe der Globuline zu rechnen. Es ist mithin unlöslich in Wasser, löslich in verdünnten Lösungen von Neutralsalzen und wird durch Dialyse aus dem Plasma gefällt. Von den übrigen Globulinen des Blutplasmas unterscheidet sich das Fibrinogen durch seine niedrigere Koagulationstemperatur. Dieselbe liegt in salzarmer Lösung und im Blutplasma nach Hammarsten und Frédéricq (112) bei 56°, in 8—10proz. Kochsalzlösung schon bei 52—55°.

Ferner wird das Fibrinogen durch Kochsalz leichter ausgesalzen als das Globulin; der grösste Teil des Fibrinogens fällt schon bei Halbsättigung mit Kochsalz aus, und darauf gründet sich die zuerst von Hammarsten geübte Methode der Reindarstellung. Durch vollständige Sättigung mit Kochsalz wird das Fibrinogen im Gegensatz zu den Globulinen ganz ausgefällt.

Die elementare Zusammensetzung des Fibrinogens beträgt nach Hammarsten: C 52,93; H 6,9; N 16,6; S 1,25; O 22,26%. Es besitzt einen etwas höheren C-, H- und O-Gehalt als das aus ihm gebildete Fibrin.

Die spezifische Drehung des Fibrinogens ist nach Mittelbach (142): $\alpha(D) = -52,5^\circ$.

Das Fibrinogen besitzt die Eigenschaft, sehr leicht in einen unlöslichen Zustand überzugehen, wenn es aus seinen Lösungen ausgefällt ist; besonders wird dieses beobachtet bei Ausfällung mit Wasser oder verdünnten Säuren.

noch auch bei der Salzfällung zur Herstellung einer Fibrinogenlösung erleidet man zuweilen ganz erhebliche Verluste durch Unlöslichwerden des Fibrinogens. Dadurch wird die Herstellung einer durch 3—4fache Umfällung gereinigten Fibrinogenlösung zu keiner so ganz leichten Aufgabe, wie man vielfach aus vielfacher Erfahrung weiss. Über die Technik der Herstellung einer Fibrinogenlösung vergleiche man die Arbeiten Hammarstens (165) und die des Verf. (207).

Das unlöslich gewordene Fibrinogen ist keineswegs identisch mit dem Fibrin.

Ob das Fibrinogen im strengeren Sinne des Wortes als gelöster Eiweisskörper angesehen werden kann, ist zweifelhaft; es passiert nämlich, wie Thawbe (11) zeigt, im Gegensatz zu den anderen Eiweisskörpern des Blutplasmas nicht die Kerze des Chamberlanfilters, sondern bleibt als zäher Rückstand, der bald die Poren vollständig verstopft, auf der Innenseite zurück.

Die auffallendste Eigenschaft des Fibrinogens besteht aber darin unter der Wirkung des Fibrinfermentes in Fibrin überzugehen, und zwar ist das Fibrinogen, wie Hammarsten feststellte, die einzige Muttersubstanz des Fibrins.

Die damit gegebene physiologische Bedeutung des Fibrinogens rechtfertigt es, dass man schon seit längerer Zeit bestrebt ist über die Herkunft und die Entstehung dieses Eiweisskörpers Näheres zu erfahren. Es waren im wesentlichen 2 Theorien, die sich hier gegenüberstanden. Nach der älteren Anschauung, die früher besonders von Prévost und Dumas (35) und in neuerer Zeit von Heynsius (128, 129) und Mosso (143) vertreten wurde, findet sich die fibrinogene Substanz resp. das lösliche Fibrin nicht schon im zirkulierenden Plasma vor, sondern entsteht erst extravaskulär nach Abscheidung eines Eiweisskörpers aus den roten Blutkörperchen. Mosso stützte sich im wesentlichen auf mikroskopische Untersuchungen und beobachtete gesehen zu haben, dass die roten Blutkörperchen sich entfärben und hyalinen Massen, den Fibrinkoagula, zusammenschmelzen. Heynsius dagegen glaubte gefunden zu haben, dass 91% des Fibrins sich in der Schicht der roten Blutkörperchen des sedimentierten Pferdeblutes vorfindet und nur 9% im Plasma. Diese Beobachtung kann jedoch nur auf die damals bräuchlichen höchst mangelhaften Methoden zur Bestimmung des Fibrinogens und Fibrins zurückgeführt werden. Denn Alexander Schmidt zeigte, dass die Schicht der roten Blutkörperchen in der Tat nur sehr wenig Fibrin enthält.

Es kann allerdings nicht zweifelhaft sein, dass es gelingt durch Extraktion mit verdünnten Salzlösungen aus roten Blutkörperchen, besonders kernhaltigen der niederen Wirbeltiere, einen faserstoffähnlichen Körper zu gewinnen, der von Landois (134) „Stromafibrin“ genannt und auch von Mosso (87), einem Schüler Schmidts, untersucht worden ist. Dieses

Stromafibrin kann auch nach Gefrieren und Auftauen der Blutkörperchen und nach Hämolyse in heterogenem Serum beobachtet werden.

Eine ähnliche hyaline, faserige Substanz kann man auch aus gewissen Leukocyten erhalten. Es fehlt aber durchaus der Nachweis, dass diese Substanzen mit den Fibrinogen identisch sind, und schon Landois äussert sich dahin, dass Stromafibrin und Plasmafibrin jedenfalls verschiedene Körper sind. Das trifft auch zweifellos zu; denn diese schleimig aufquellenden, faserigen Körper sind wenigstens in der Hauptsache Nukleoproteide. Dasselbe gilt auch für die von Wooldridge (354) als Gewebsfibrinogene bezeichneten Körper, deren Bedeutung früher besprochen wurde. Auch die Natur des von Semmer (87) aus Froschblutkörperchen gewonnenen Fibrinogens ist zum wenigsten sehr zweifelhaft.

Neben den roten Blutkörperchen sind natürlich auch die Leukocyten und Blutplättchen als Quellen des Fibrinogens angesprochen worden, indem besonders von morphologischer Seite Beobachtungen erwähnt werden, die dafür sprechen, dass das Fibrinogen resp. Fibrin erst durch einen extravaskulären Zerfall dieser Elemente entsteht. Ganz neuerdings ist diese Ansicht wieder von Bürker (460) vertreten worden, der das Fibrin in Beziehung bringt zu dem extravaskulären Zerfall der Blutplättchen. Er sucht nachzuweisen, dass die Menge des gebildeten Fibrins von der Anzahl der vorhandenen Blutplättchen abhängig ist und dass sich rechnerisch wohl die Möglichkeit ergeben würde, alles Fibrin aus der Masse der Blutplättchen abzuleiten.

Diese Anschauung, die das Fibrinogen von einem extravaskulären Zerfall geformter Elemente ableitet und die Präexistenz desselben im zirkulierenden Blute leugnet, ist nur zum allerkleinsten Teil richtig, zum grössten Teil aber sicher unrichtig, und wird heute wohl kaum von einem Chemiker geteilt.

Richtig ist sie nur insofern, als durch zahlreiche histologische Beobachtungen festgestellt ist, dass bei der normalen Blutgerinnung ein Teil der zelligen Elemente, besonders der Blutplättchen, zerfällt und in Form hyaliner oder körniger Massen in die Masse des Fibrins mit übergeht und sie vermehrt. Da jedoch bisher der Beweis dafür aussteht und es sogar höchst unwahrscheinlich ist, dass diese körnigen Massen wirklich Fibrin darstellen, so muss man sie vorerst als heterogene Einschlüsse, als Verunreinigungen ansehen.

Im übrigen sprechen alle Beobachtungen dafür, dass sich das Fibrinogen bereits im zirkulierenden Plasma findet, und diese Lehre kann seit dem bekannten Versuche von Johannes Müller (33) als die herrschende gelten.

Es ist in der Tat nicht schwer zu beweisen, dass bereits das zirkulierende Plasma Fibrinogen enthalten muss und aus den zahlreich vorliegenden quantitativen Bestimmungen ergibt sich, dass die Menge des im Plasma vorhandenen Fibrinogens extravaskulär wahrscheinlich keine erhebliche Zunahme erfährt.

Der Nachweis der Präexistenz des Fibrinogens kann in verschiedener Weise erbracht werden. Dafür spricht der Gehalt verschiedener, sehr zellreicher Transsudate an Fibrinogen, besonders der Peritoneal- oder Perikardialergie des Pferdes. Ferner lässt sich zeigen, dass Fluoridplasma, wenn durch Zentrifugieren vollständig von allen geformten Elementen befreit, doch noch normale Mengen von Fibrinogen enthält, obwohl im Fluoridplasma sowohl die Leukocyten als die Plättchen wohl erhalten sind, und ein weiterer Zerfall jedenfalls ausgeschlossen ist. Es hat keinen Wert noch andere Beweise für eine Tatsache anzuführen, die wohl als absolut sicher angesehen ist.

Wenn das Fibrinogen aber nicht durch einen extravaskulären Zerfall in geformten Elemente entsteht, so erhebt sich wieder die Frage: Woher kommt das Fibrinogen? Diese Frage, die offenbar mit dem Problem der Entstehung der Eiweisskörper des Blutes überhaupt sehr eng verknüpft ist, ist bis heute nicht als sicher gelöst angesehen werden.

Die Anschauung Alexander Schmidts über die Entstehung des Fibrinogens ist früher bereits erwähnt worden. Schmidt stellte sich vor, dass aus dem in den Zellen enthaltenen Cytoglobin über das Paraglobulin Fibrinogen entsteht. Diese Annahme Schmidts trägt jedoch einen rein spekulativen Charakter und ist nicht hinreichend begründet. Es haben sich bisher auch keine weiteren Anhaltspunkte für die Entstehung des Fibrinogens aus dem Paraglobulin ergeben; nur Dastre (96) bemerkt, dass Fibrinogen unter Umständen globulinähnliche Eigenschaften annehmen kann. Die meisten Beobachtungen aber sprechen dafür, dass das Fibrinogen als solches aus zelligen Elementen hervorgeht.

Es sind besonders in neuerer Zeit verschiedene Wege beschritten worden, die geeignet scheinen, eine gewisse Aufklärung über die Entstehung des Fibrinogens zu bringen. Zunächst ist die Frage erörtert worden, unter welchen Bedingungen das Fibrinogen überhaupt im zirkulierenden Blute fehlt. In jedem Falle muss das Blut natürlich ungerinnbar werden. Jedoch enthält auch nach den verschiedensten Methoden gewonnene ungerinnbare Blut, z. B. Pepton- und Blutegelblut immer normale Mengen Fibrinogen. Die Ungerinnbarkeit dieser Plasmata liegt also nicht an dem Fehlen des Substrates für die Gerinnung. Nur unter ganz bestimmten experimentellen Bedingungen tritt in der Tat das Fibrinogen im Blute, das dann natürlich ungerinnbar ist.

Das findet sich erstens bei der experimentellen Phosphorvergiftung, wie die Untersuchung von Corin und Ansiaux (93), Jakoby (132) und Löb (133) ergeben haben; mit dem Zunehmen der Phosphorintoxikation schwindet das Fibrinogen bei Hunden immer mehr aus dem Blute. Schliesslich, meistens erst kurz vor dem Tode, enthält das Blut häufig überhaupt kein Fibrinogen mehr, besonders wenn die Phosphorintoxikation nicht zu akut verläuft, sondern sich über 8—14 Tage ausdehnt. Das Blut ist dann natür-

lich völlig ungerinnbar, ja es fangen sogar alte, schon halb geschlossene Wunden häufig wieder an zu bluten. Letzteres deutet darauf hin, dass Phosphorblut auch die Fähigkeit hat Thromben wieder aufzulösen, und der Tat ist, wie Jakob y (132) fand, seine fibrinolytische Wirkung sehr erheblich. Die Ungerinnbarkeit des Phosphorblutes ist doppelten Ursprungs, denn sie beruht nicht allein auf einem Fehlen des Fibrinogens, sondern auch auf einer ungefähr parallelgehenden Verminderung des Thrombogens, der einen Vorstufe des Fibrinfermentes, während die Thrombokinasen nachweisbar ist. So kann es z. B. vorkommen, dass das Blut schon ungerinnbar ist, während es noch Fibrinogen enthält und auf Fermentzusatz noch gerinnt. Die anderen Eiweisskörper des Blutes, besonders die Globuline, sind bei der Phosphorvergiftung nicht wesentlich vermindert, wovon sich Verf. mehrfach überzeugte.

Diese Beobachtungen scheinen darauf hinzudeuten, dass die Leber bei der Bildung des Fibrinogens eine grosse Rolle spielt; denn die Leber ist bei der Phosphorvergiftung funktionell am stärksten geschädigt, ebenso bei der Chloroformvergiftung, wo das Fibrinogen ebenfalls fehlen soll. In der Literatur nimmt auch Doyon (106), dem wir letztere Beobachtung verdanken, an, dass in der Leber die Hauptbildungsstätte des Fibrinogens ist, um so mehr, wenn man aus der Leber einen fibrinogenähnlichen Eiweisskörper gewinnen kann.

Die Erscheinungen erfordern aber nicht unbedingt diesen Schluss. Man kann sehr wohl auch mit Jakob y (132) annehmen, dass das im Phosphorblut vorhandene, sehr intensiv wirkende fibrinolytische Ferment die Zerstörung des Fibrinogens in der Blutbahn übernimmt. Nach dieser Annahme braucht nicht die Bildung des Fibrinogens behindert, sondern nur sein Abbau beschleunigt zu sein. Woher das fibrinolytische Ferment stammt, ob es ein natürliches oder ein autolytisches Ferment aus der Leber ist, weiss man nicht. Es ist sogar nicht unmöglich, dass das Ferment schon normalerweise im Blute vorhanden findet und nur gewisse Hemmungsapparate fortfallen, die es sonst von der Wirkung hindern.

Die Beobachtung am Phosphorblut haben also vorläufig zu einer sicheren Kenntnis der Entstehung des Fibrinogens nicht geführt.

Eine andere Methode, das Fibrinogen aus dem Blute zu entfernen, ist von Dastre (96) angegeben worden. Dastre entzieht einem Hunde das Blut, defibriniert es und spritzt es dann wieder in die Vene ein. Wenn man dies mehrere Male wiederholt, so enthält das Blut keine nachweisbaren Mengen von Fibrinogen mehr und ist ungerinnbar. Jedoch bleibt dieser Zustand nur sehr kurze Zeit bestehen. Nach 24—48 Stunden hat sich das Fibrinogen wieder regeneriert und kann selbst in reichlicherer Menge vorhanden sein als vor dem Versuch. Diese Angaben werden von Mathews (141) bestätigt und Mathews sucht durch Exstirpationsversuche bei fibrinogenfreien Tieren die Organe zu finden, welche für die Neubildung des Fibrinogens verantwortlich sind.

Er findet, dass nur die Exstirpation des ganzen Darmtrakts die Neubildung des Fibrinogens erheblich behindert oder ganz aufhebt und glaubt zu dem Schlusse berechtigt, dass die wichtigste Ursprungsstätte des Fibrinogens der Darm ist. Die Neubildung des Fibrinogens erfolgt übrigens auch im Hunger.

Schaltet man die ganze Bauchhöhle von der Zirkulation aus, so wird das Blut im Vordertier, wie Mathews in Bestätigung einer Beobachtung von Howell und Bohr (402) findet, schwer gerinnbar. Jedoch beruht diese Ungerinnbarkeit nicht auf einem Mangel an Fibrinogen. (Übrigens wird die Beobachtung von Bohr durch Contejean (311) überhaupt in Frage gestellt.)

Die Schlussfolgerung von Mathews betreffend die Bedeutung des Darmtrakts ist nicht ganz überzeugend; denn die Exstirpation des ganzen Verdauungskanal stellt einen so schweren Eingriff dar, dass auch die Funktion anderer Organe darunter leiden kann. Auch überleben die Tiere den Eingriff nur kurze Zeit.

Endlich mag noch erwähnt werden, dass nach Falk (108) das Kapillarsystem der Leichen kein Fibrinogen enthalten soll. Diese Angabe ist aber fast hundert Jahre alt und bedarf der Bestätigung.

Man sieht aus dem vorhergehenden, dass die Untersuchungen, an künstlich fibrinogenfrei gemachtem Blute, so interessant sie sind, sichere Auskunft über die Orte der Fibrinogenbildung nicht gebracht haben.

Andere Autoren versuchten mit künstlichen Durchblutungen verschiedener Organe zum Ziele zu kommen. So gibt Nasse (18) an bei Durchblutung einer Extremität eines Hundes mit Serum eine gerinnende Flüssigkeit erhalten zu haben. Doch kann Mathews diese Angabe nicht bestätigen. Auch der Verf. erhielt in einigen künstlichen Durchblutungsversuchen an Leber negative Resultate.

Bessere Auskunft vermögen die Untersuchungen zu geben, die von quantitativen Bestimmungen des Fibrinogens unter verschiedenen Bedingungen ausgehen. Besonders aus den Zeiten der Humoralpathologie stammen sehr reichliche Analysen von Simon, Lehmann, Becquerel und Rodier, Andral und Gavarret, die sich in dem Buche von Wunderlich (40) finden. Diese Untersuchungen ergeben, dass der Gehalt des Blutes an Fibrin zwar gewissen Schwankungen unterworfen ist, dass sich die Zahlen aber meist zwischen 2—5 ‰ bewegen. Bei manchen Krankheiten, besonders bei croupösen Pneumonie und der akuten Polyarthritis beobachtet man ein starkes Ansteigen der Fibrinziffer. So konnten Andral und Gavarret in einem Falle von Pneumonie 1 ‰ Fibrin im Blute nachweisen.

Alle diese älteren Untersuchungen und ebenso ein Teil der neueren, namentlich die Untersuchungen von Dastre (96—100) und Pfeiffer (145—147) liefern aber für die Frage nach der Herkunft des Fibrinogens nur mit grosser

Vorsicht zu verwerten, da sie nicht von quantitativen Bestimmungen des Fibrinogens, sondern von Fibrinbestimmungen ausgehen. Nun hat aber schon Hammarsten gezeigt, dass keineswegs die Gesamtmenge des Fibrinogens immer in Fibrin übergeht, sondern dass auch mannigfache andere Faktoren die Fibrinmenge bestimmen.

Deswegen sind auch die Darlegungen von Dastre (100) über den Ort der Fibrinbildung nicht ganz überzeugend. Dastre geht von quantitativen Fibrinbestimmungen im arteriellen und venösen Blute aus und findet in Übereinstimmung mit älteren, von ihm zitierten Beobachtern wie Lehmann, Brown-Séguard, Cl. Bernard und Simon das Blut der Mesenterialvene erheblich reicher an Fibrin als das entsprechende arterielle Blut, eine Angabe, die später von Mathews (141) bestätigt wurde. Dastre schliesst daraus, dass der Darm eine Bildungsstätte des Fibrinogens ist, was ja mit den früher erwähnten Mitteilungen von Mathews gut übereinstimmt. Ebenso soll nach Dastre die Lunge und die Haut unter Umständen Fibrinogen bilden können. Doch sind die dafür beigebrachten Zahlen weniger beweisend. Auch die von Dastre angenommene Zerstörung des Fibrinogens in der Leber kann noch nicht als bewiesen gelten.

Die meisten neueren Beobachtungen sprechen für eine Beziehung des Fibrinogens zu den weissen Blutkörperchen. Schon in den alten Untersuchungen fällt die Zunahme des Fibrins bei denjenigen Krankheiten auf, die mit einer Leukocytose einhergehen, während sie z. B. beim Typhus abdominalis ausbleibt oder nur gering ist. Diese älteren Untersuchungen sind dann von Pfeiffer (145) im wesentlichen bestätigt worden. Er unterscheidet zwei Gruppen von Krankheiten. Ohne Vermehrung des Fibringehaltes gehen Typhus, Malaria, Sepsis, Nephritis einher, während Pneumonie, Polyarthritis etc., also die mit Leukocytose verbundenen Infektionskrankheiten, eine Fibrinvermehrung aufweisen. Bei Leukämie findet sich dagegen keine erhebliche Vermehrung des Fibrins (146); es beruht das, wie Pfeiffer vermutet, wahrscheinlich darauf, dass die Leukocyten des Leukämikers in ihrer Funktion geschädigt sind, was schon früher v. Samson-Himmelskjerna (86) zur Erklärung der häufig verlangsamten Gerinnung leukämischen Blutes herangezogen hatte.

Die aus den letzten Jahren vorliegenden Untersuchungen sind insofern eindeutiger, als sie nicht mehr von einer quantitativen Bestimmung des Fibrins, sondern von der des Fibrinogens ausgehen.

Eine Methode der quantitativen Bestimmung des Fibrinogens ist von Reye (150) ausgearbeitet und geprüft worden. Reye verwendet zur Trennung des Fibrinogens von den andern Globulinen dem Vorschlage Hofmeisters folgend das Ammonsulfat und findet, dass die Fällungsgrenzen des Fibrinogens in 5fach verdünntem Plasma etwa zwischen 13 und 28% Ammonsulfatsättigung liegen. Die Ausfällung der anderen Globuline beginnt

bei 29% Ammonsulfatsättigung. Dadurch ist also, wie auch die von Walbe (11) und anderen angestellten Nachprüfungen ergeben haben, eine hinreichend genaue Trennung von dem Serumglobulin gewährleistet. Auch gesättigte Lösungen von Natriumsulfat lassen sich mit Vorteil zu dieser Trennung verwenden.

Die Methode von Reye bedeutet nach allen vorliegenden Nachuntersuchungen einen grossen Fortschritt. Denn die Bestimmung des Fibrinogens durch fraktionierte Koagulation liefert keine hinreichend genauen Resultate, wenn das Fibrinogen nicht vollständig koaguliert wird, wie Hayem (125) und Thomsen (92) gegenüber hervorhebt.

Die Salzfallungsmethode ist von Lewinski (136), Langstein und Meyer (135) und in neuester Zeit von P. Th. Müller (144) zur quantitativen Bestimmung des Fibrinogens benutzt worden. Langstein und Meyer (135) finden bei experimentellen Pneumo- und Streptokokkeninfektionen regelmässig eine erhebliche Zunahme des Fibrinogens.

Die letzterwähnten Beobachtungen weisen alle darauf hin, dass die Leukocyten resp. das lymphatische Gewebe in enger Beziehung zur Fibrinogenbildung stehen, und Mathews hat direkt ausgesprochen, dass der Fibrinogengehalt ein Mass für den Leukocytenzerfall im Organismus ist. Dieser Satz ist kaum richtig, wenn man nur die im Blute zirkulierenden Leukocyten im Auge hat. Denn es findet sich, wie Pfeiffer (145) hervorhebt, keineswegs in jedem Falle vom Leukocyten eine Vermehrung des Fibrinogens im Blute. Dagegen ist es nach den Untersuchungen von Müller (144) doch sehr wahrscheinlich, dass Fibrinogen in lymphoiden resp. myeloiden Organen gebildet werden kann. Müller untersucht die Steigerung des Fibrinogengehaltes im Blute und im Knochenmark bei Tieren, die mit verschiedenen Krankheitserregern immunisiert worden waren. Während er im Blute nur eine mässige Fibrinogenvermehrung nachweisen kann, findet er das Fibrinogen der Knochenmarksextrakte unter Umständen ganz erheblich gesteigert, ja es kann unter Umständen das Vielfache des normalen Wertes erreicht werden. Diese Steigerungen sind so erheblich, dass sie nicht durch den grösseren oder geringeren Blut- oder Lymphgehalt des Knochenmarks erklärt werden können. Das einzige, was gegen die Beweiskraft der Beobachtungen Müllers (144) eingewendet werden kann, ist vielleicht das, dass die Anwesenheit anderer Eiweisskörper in der Fibrinogenfraktion des Knochenmarks nicht mit aller Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Doch ist dieser Einwand nicht sehr wahrscheinlich, weil die Knochenmarksextrakte bei der Gerinnung mit Blutserum keine Eiweisskörper mehr enthalten, die oberhalb der Grenzen der Fibrinogenfraktion ausgefällt werden. In der That scheint also die Arbeit Müllers einen wesentlichen Fortschritt zu bedeuten; sie weist mit grosser Wahrscheinlichkeit auf das Knochenmark und die lymphoiden Apparate als eine Ursprungsstätte des Fibrinogens hin. Damit

ist zugleich das häufige Nebeneinanderhergehen von Leukocytose und Fibrinogenvermehrung in glücklicher Weise erklärt, da beide Zustände auf Reizung der blutbildenden Organe bezogen werden können.

Die zweite Phase des Gerinnungsvorganges besteht in einer Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin. In welcher Weise, durch welche chemischen Veränderungen aber die Entstehung des schwer löslichen Fibrin aus dem Fibrinogen bewirkt wird, ist leider bis jetzt noch vollständig unaufgeklärt.

Die ursprüngliche Ansicht von Alexander Schmidt, dass nämlich das Fibrin durch eine Synthese aus Fibrinogen und fibrinoplastischer Substanz entsteht, ist durch die Untersuchungen von Hammarsten hinfällig geworden. Ebenso hat dieser Forscher gezeigt, dass das Fibrin nicht Kalksalz des Fibrinogens ist, wie besonders Arthus und Pekelharz angenommen hatten.

Es stehen also im wesentlichen nur zwei Ansichten über die Veränderung des Fibrinogens beim Übergang in Fibrin noch zur Diskussion. Nach der Ansicht einiger Untersucher handelt es sich dabei um eine hydrolytische Spaltung des Fibrinogens in Fibrin und ein lösliches Globulin, das seinem Entdecker Hammarsten (122) als Fibringlobulin bezeichnet worden ist. Dieses Globulin findet sich regelmässig in reinen Fibrinogenlösungen nach erfolgter Gerinnung und ist auch im Blutserum, wenn auch nur in geringer Menge, nachweisbar. Von dem Serumglobulin ist es durch seine leichte Fällbarkeit mit Neutralsalzen, die etwa der des Fibrinogens entspricht, und seine niedrige, bei 65—66° liegende Koagulationstemperatur unterschieden.

Die Bedeutung dieses Eiweisskörpers ist noch nicht völlig sicher gestellt und man ist wegen der übereinstimmenden Fällungsgrenzen des Fibrinogens und Fibrinoglobulins bisher nicht in der Lage mit Sicherheit zu entscheiden, ob das Fibrinoglobulin schon vor erfolgter Gerinnung sich als Verunreinigung in der Fibrinogenlösung findet oder ob es erst bei der Gerinnung aus dem Fibrinogen entsteht.

Hammarsten neigte anfangs dazu, bei der Gerinnung in der Fibrinogenlösung eine hydrolytische Spaltung des Fibrinogens in Fibrin und Fibrinoglobulin für wahrscheinlich zu halten. Dafür sprach besonders der Umstand, dass stets die Fibrinmengen kleiner sind als die Fibrinogenmengen, die in der geronnenen Flüssigkeit enthalten waren. Später ist jedoch Hammarsten (123) von der Annahme einer hydrolytischen Spaltung wieder zurückgekommen, denn er findet, dass aus 100% Fibrinogen in verschiedenen Versuchen wechselnde Mengen Fibrin gebildet werden, die von 61—94% schwanken. Das macht natürlich eine hydrolytische Spaltung nicht sehr wahrscheinlich und Hammarsten glaubt daher neuerdings, dass das Fibrinoglobulin nichts anderes ist, als ein Teil des gebildeten Fibrins, der dem früher erwähnten „löslichen Fibrin“ entspricht und in seiner Menge sehr wechseln kann.

nachdem mehr oder weniger gerinnungshemmende Substanzen in der Lösung vorhanden sind.

Für die ursprüngliche Auffassung Hammarstens sind in neuerer Zeit sehr energisch Schmiedeberg (152) und Heubner (127) eingetreten. Heubner sucht nachzuweisen, dass bei der Gerinnung nie mehr als etwa die Hälfte des vorhandenen Fibrinogens in Fibrin übergeht. Die abweichenden Resultate Hammarstens erklären sich dadurch, dass sein Fibrin nicht rein war und noch Einschlüsse enthielt, die durch stark verdünnte Ammoniaklösung entfernt werden können. Demnach liegt nach Heubner kein Grund vor, die ansprechende Lehre Hammarstens von der hydrolytischen Spaltung des Fibrinogens wieder fallen zu lassen, um so mehr, als auch die Resultate der Elementaranalysen von Fibrinogen, Fibrin und Fibringlobulin sich sehr gut mit ihr vereinigen lassen. Damit kann aber diese Frage noch nicht als abgeschlossen betrachtet werden; denn Huiskamp (131) zeigt in einer kürzlich erschienenen Arbeit, dass man das Fibringlobulin durchaus nicht als einen für die Gerinnung bedeutsamen Körper anzusehen braucht; es genügt nämlich durch Fällung mit Fluornatrium Fibrinogenlösungen zu erhalten, die weder bei der Gerinnung noch bei der Hitzekoagulation Fibringlobulin abspalten. Das zwingt zu der Annahme, dass das Fibringlobulin nicht erst bei der Gerinnung entsteht, sondern schon vorher in der Fibrinogenlösung vorhanden ist, entweder als einfache Beimengung oder, was Huiskamp für wahrscheinlicher hält, in lockerer Verbindung mit dem Fibrinogen.

Die Tatsachen zwingen also bisher nicht dazu, eine Spaltung des Fibrinogens bei der Gerinnung anzunehmen. Man kann sich vielmehr sehr wohl vorstellen, dass das Fibrin durch eine intramolekulare Umlagerung aus dem Fibrinogen entsteht und dass ein Teil des gebildeten Fibrins in Lösung bleibt. Man könnte dann mit Duclaux (3) einen Vorgang annehmen, der etwa der Hitzekoagulation ähnlich ist. In der Tat bezeichnet Hammarsten (124), der sich die grössten Verdienste um die Erforschung der zweiten Phase der Gerinnung erworben hat, diese Auffassung als die wahrscheinlichere.

Fick (192) hat es überhaupt in Frage gestellt, dass die Gerinnungsfermente ähnlich wie die hydrolytischen Enzyme mit jedem Molekül des Gerinnungssubstrates (Kasein und Fibrinogen) in Verbindung treten. Er glaubt vielmehr, dass von einem durch das Ferment umgewandelten Fibrinogenmolekül eine Einwirkung auf die benachbarten, noch unveränderten Moleküle ausgeht, die ohne weitere Beteiligung des Fermentes durch eine Kontaktwirkung blitzartig zu einem Erstarren der ganzen Flüssigkeitsmasse führt. Diese Theorie von Fick lässt sich aber, wie Latschenberger (204) und Walther (214) zeigen, doch nicht mit den Tatsachen in Einklang bringen.

Man muss doch annehmen, dass jedes Fibrinogenmolekül mit Ferment in Berührung kommt. Freilich muss zugegeben werden, dass die Art der Umwandlung des Fibrinogens bei der Gerinnung noch nicht sicher gestellt ist.

Die Eigenschaften des Umwandlungsproduktes des Fibrinogens, des Fibrins, sind so allgemein bekannt, dass nur einige Hauptpunkte hervorgehoben werden sollen. Bei der spontanen Gerinnung scheidet sich das Fibrin in Form eines feinen Maschenwerks aus, welches die Blutkörperchen einschliesst und das Blut scheinbar in eine feste Masse verwandelt. Schlägt man das Blut während der Gerinnung, so erhält man das Fibrin in Form zäher, elastischer, weisser fädiger Massen, die nur wenig rote Blutkörperchen enthalten.

Erfolgt die Gerinnung langsam und haben die Blutkörperchen Zeit zu Boden zu sinken, so bildet sich in den oberen Schichten eine blutkörperchenarme Fibrinmasse, die als „Speckhaut“ oder „Crusta inflammatoria“ in der Humoralpathologie eine grosse Rolle gespielt hat.

Eine auffallende Erscheinung ist die Retraktion des Fibringerinnsels. Kürzere oder längere Zeit nach erfolgter Gerinnung beginnt der „Blutkuchen“, wie man das aus Blutkörperchen und Fibrinnetz gebildete Koagulum nennt, sich von den Wänden des Gefässes abzulösen und zu schrumpfen, während es dabei eine klare gelbliche Flüssigkeit, das Blutserum, auspresst. Diese Erscheinung der Retraktion ist, wie es scheint, noch nicht hinreichend aufgeklärt. Früher führte man sie einfach auf die Elastizität des Fibrinnetzes zurück. Jedoch ist diese Erklärung nicht ausreichend. Denn Retraktion tritt nur ein, wenn das Fibrinnetz Blutkörperchen enthält, nicht aber bei der Gerinnung von blutkörperchenfreiem Plasma. Diese Erfahrung hatte schon Alexander Schmidt (54) gemacht; er bezog sie aber auf veränderte physikalische Eigenschaften des Fibrins infolge der nur langsam eintretenden Gerinnung. Das kann jedoch nicht zur Aufklärung aller beobachteten Erscheinungen ausreichen, da das auf Zusatz von Gewebssaft sehr schnell gerinnende Vogelplasma nach den Beobachtungen von Fuld (193), Delezenne (410) und Spangaro (388) ebenfalls keine Retraktion des Gerinnsels aufweist. Ebenso verhält sich nach Fuld auch körperchenfreies Säugetierplasma. Es deutet dieses mit grosser Wahrscheinlichkeit darauf hin, dass neben der Elastizität des Fibrins auch eine Beteiligung der morphologischen Elemente zum Zustandekommen der Retraktion notwendig ist. Welcher Art aber die Beteiligung der morphologischen Elemente ist, ob sie nur rein mechanisch die elastischen Kräfte des Fibrins unterstützen, oder ob dabei eine chemische Wirkung, etwa eine schwache Fibrinolyse mit im Spiele ist, lässt sich bisher nicht sagen. In gewissen Fällen fehlt allerdings die Retraktion des Gerinnsels auch bei Anwesenheit von Blutkörperchen. Das ist, wie Hayem (422) hervorhebt, besonders bei gewissen Formen von schweren Anämien und hämorrhagischen Diathesen der Fall, doch fehlt sie auch da keineswegs regelmässig.

Eine merkwürdige Eigenschaft des Fibrins besteht darin, dass es Fermente, z. B. das Fibrinferment, in ziemlich grosser Menge absorbiert. Vielleicht beruht darauf auch ein Teil jener Erscheinungen, die unter dem Namen "Fibrinolyse" zusammengefasst werden. Im allgemeinen steht ja das Fibrin bezüglich seiner Löslichkeitsverhältnisse den koagulierten Eiweisskörpern nahe. So ist es in Wasser unlöslich, auch in 1‰ Salzsäure und Alkalilauge wird es nur äusserst langsam gelöst. Schneller wirken meistens Lösungen von Neutralsalzen, und zwar sowohl verdünnte, als auch konzentrierte. Auch das Serum besitzt häufig die Fähigkeit das gebildete Fibrin schneller oder langsamer wieder aufzulösen. Oft findet sich diese Erscheinung im Vogel- oder Froschblut, aber auch gar nicht so selten im Blute der Säugetiere. Am stärksten ausgeprägt beobachtet man diese Fibrinolyse im Blute bei experimenteller Phosphorvergiftung, solange es noch gerinnbar ist. Da dauert es in der Tat, wie Jakoby (132) fand, oft nur wenige Stunden, bis ein umfangreiches Gerinnsel vollständig aufgelöst ist. Auch besitzt das Serum des Phosphorblutes, normalem Blute zugesetzt, starke fibrinolytische Eigenschaften. Aber auch im normalen Blute findet sich nach Dastre (89) fast immer eine Fibrinolyse, die allerdings in ihrer Intensität sehr wechselnd ist, aber doch häufig in 18 Stunden 8% beträgt und so zu erheblichen Fehlern bei quantitativen Fibrinbestimmungen führen kann. Es ist nach den Untersuchungen von Dastre und Arthus und Huber (218) nicht möglich diese Fibrinolyse auf bakterielle Einwirkungen zu beziehen, da sie auch in sterilem Blute findet. Daher ist man berechtigt diese Erscheinungen auf die Wirkung eines fibrinolytischen Fermentes zurückzuführen, wofür auch besonders der grosse Wechsel der Intensität spricht.

Etwas zweifelhafter ist die Erklärung der Fibrinolyse in Salzlösungen. Zunächst ist zu bemerken, dass das Fibrin verschiedener Tierarten sich, wie Termi (110) zeigte, lösenden Einflüssen gegenüber nicht ganz gleich verhält. Auch das aus verschiedenen Gefässbezirken desselben Tieres stammende Fibrin zeigt etwas verschiedene Löslichkeitsverhältnisse, wie schon Denis (102, 103) bekannt war. Aber auch sonst zeigt die Fibrinolyse in Salzlösungen, ebenso wie die im Blute, ganz erhebliche Schwankungen der Intensität. Bei 40° verläuft sie viel schneller als bei niedriger Temperatur, was ihre fermentative Natur allerdings nicht unbedingt wahrscheinlich macht. Auffallend ist es, dass die Fibrinolyse in stärkeren Salzlösungen, z. B. in 10 bis 20% Kochsalzlösung oft schneller verläuft als bei schwächeren Konzentrationen. Für einzelne Beobachtungen scheint die zuerst von Plósz (148) behauptete fermentative Natur des Vorganges sicher zu stehen. So beobachtete auch B. der Verfasser eine ausserordentlich intensiv verlaufende Fibrinolyse in Versuchen, die mit Fibrinogenlösungen angestellt wurden, wenn ein starker Zerfall von Blutkörperchen im Blute vorhergegangen war. Diese Fibrinolyse war in Fibrinogenlösungen stärker als im Plasma; ob dabei der

verschiedene Salzgehalt das ausschlaggebende Moment war oder ob bei Isolierung des Fibrinogens Antifermente oder ähnliche hemmende Körper entfernt worden sind, muss dahingestellt bleiben.

Übrigens sind nicht alle Autoren der Ansicht, dass die Auflösung des Fibrins in Salzlösungen ein fermentativer Vorgang ist; besonders Liégeois (137) spricht sich dagegen aus, während Salkowski (151) die Verdauung des Fibrins auf Bakterienfermente zurückführt, was aber jedenfalls höchstens nur für einen kleinen Teil der Beobachtungen gelten kann. Ebenso haben noch Denis und de Marbaix (104) gefunden, dass die Lösung des Fibrins durch den Zusatz von Chloroform, Alkohol, Äther und ähnlichen Körpern begünstigt wird; sie sprechen diesen Substanzen direkt eine fermentative Wirkung zu.

Wenn also auch eine vollkommene Einigung über das Wesen und die Ursachen der Fibrinolyse nicht für alle Fälle erzielt worden ist, so scheitert aus dem Vorhergehenden doch hervorzugehen, dass viele Beobachtungen, besonders die von Dastre (89) sich am besten aus der Annahme eines fibrinolytischen Fermentes erklären lassen.

Aus den Untersuchungen von Green (116), Halliburton (197) und Dastre (98) geht hervor, dass bei der Fibrinolyse zwei Globuline entstehen, von denen eines vielleicht aus den eingeschlossenen Leukocyten oder anderen Einschlüssen stammt. Sie unterscheiden sich hauptsächlich durch ihre verschiedene Löslichkeit und sind auf Zusatz von Fibrinferment nicht wie Fibrin in Fibrin zu verwandeln. Die Gerinnungstemperatur dieser Globuline schwankt nach Halliburton (197) je nach der verwandten Salzlösung von 60—70°C.

VI. Über gerinnungshemmende Körper.

(Pepton und ähnlich wirkende Körper, Blutegeleextrakt und andere Antithrombine.)

Aus der im vorhergehenden gegebenen Darstellung geht hervor, dass der Vorgang der Blutgerinnung ein sehr verwickelter fermentativer Prozess ist. Noch komplizierter gestalten sich die Verhältnisse durch das Eingreifen gerinnungshemmender Faktoren, die zweifellos auch bei der normalen Blutgerinnung eine Rolle spielen, deren Bedeutung aber bisher nicht sicher bewertet werden kann. Daher erscheint es zweckmässig die Wirkungen künstlicher Hemmungskörper oder „Thrombasen“, wie Duclaux (3) diese Substanzen zusammenfassend bezeichnet, zu untersuchen; daraus haben sich denn auch wichtige Schlüsse zur Beurteilung der im Blute vorkommenden Antithrombine und des Gerinnungsvorganges überhaupt ergeben.

Da der Gerinnungsvorgang in einem Zusammenwirken sehr zahlreicher Substanzen besteht und sich mindestens 2 Fermentvorstufen, lösliche Katalysatoren und das Fibrinogen daran beteiligen, so ist es klar, dass die Ursachen einer Gerinnungshemmung ganz verschiedene sein können, je nach dem A

ffspunkt der einzelnen Hemmungskörper. Es muss natürlich Aufgabe der Forschung sein, in jedem einzelnen Falle die Ursachen der Gerinnungshemmung mit möglichster Genauigkeit festzustellen.

Einige gerinnungshemmende Faktoren sind in dem Vorhergehenden bereits kurz erwähnt worden. So weiss man schon seit langer Zeit, dass die Neutralsalze in genügender Konzentration die Gerinnung verhindern. Aus den Untersuchungen von Alexander Schmidt und den neueren Angaben von Bordet und Gengou (185) ergibt sich, dass durch die Neutralsalze in erster Linie die Entstehung des Fibrinfermentes aus seinen Vorstufen und in noch stärkeren Konzentrationen auch die Wirkung des fertigen Fibrinfermentes unterdrückt wird.

In anderer Weise und schon in viel geringerer Konzentration wirken Gallensalze, Fluoride, Citrate, Seifen, kurz alle Salze, welche die Kalksalze immobilisieren. Auch diese Hemmung beruht, wie früher gezeigt wurde, auf der Behinderung der Entstehung des Thrombins. Vielleicht ist die von Samson (85) und Nauck (81) näher untersuchte Wirkung der Gallensalze auf ein ähnliches Prinzip zurückzuführen. Auch die von Alexander Schmidt so häufig und erfolgreich angewandte Abkühlung des Plasmas, durch die Gerinnung erheblich verzögert werden kann, beruht nach den Resultaten von Bordet und Gengou ebenfalls in erster Linie auf einer Verzögerung der Fermententstehung.

Daneben können nun zahlreiche andere Eingriffe wie Zusatz von Alkali oder Säure oder starker Kohlensäurereichtum des Blutes, Zusatz von Zucker, starke Verdünnung mit Wasser (Stodel [446]) gerinnungshemmend wirken, ohne dass man jedoch im einzelnen in der Lage ist, immer die Ursachen der Gerinnungshemmung zu erkennen. Eine grössere theoretische Bedeutung kommt diesen Eingriffen jedoch vorerst nicht zu.

Viel wichtiger sind für die Theorie der Gerinnung die Beobachtungen, auf das Vorkommen von Antikörpern im engeren Sinne hinweisen. Diese gerinnungshemmenden Agenzien, deren es eine ganze Anzahl gibt, lassen sich nach Arthus (1) in zwei Gruppen einteilen: In der ersten Gruppe befinden sich die Körper vereint, die nicht an sich gerinnungshemmend wirken, sondern erst im Organismus unter Mitwirkung lebender Organe zur Entstehung von Antikörpern Veranlassung geben. Das Prototyp dieser Gruppe ist das Pepton. Dazu gehören ausserdem noch verschiedene Organextrakte. Die zweite Gruppe umfasst die ohne Mitwirkung des Organismus, also auch extrakulär wirksamen Hemmungskörper, wie Blutegelextrakt, Kobragift, Histon und Cytooglobin. Die beiden letzten Eiweisskörper sind früher bereits betrachtet worden. Genauer ist über die Art ihrer Wirkung nicht bekannt. Der zweiten Gruppe würden sich auch die in den Geweben und im Blute gefundenen Hemmungskörper anschliessen, deren Kenntnis allerdings über die ersten Anfangsstadien nicht hinausgekommen ist.

1. Über die Wirkung intravaskulärer Peptoninjektionen.

Schmidt-Mühlheim (285) hat in Ludwigs Laboratorium gefunden, dass intravenöse Injektion von Wittepepton beim Hunde unter Umständen Ungerinnbarkeit des Blutes bewirkt. Dieselbe Beobachtung machte etwa zu gleicher Zeit Albertoni (217). Bald wurde der interessante Befund von Fano (256) bestätigt und erweitert. Seitdem ist die Literatur über das „Peptonblut“, besonders durch die Arbeiten französischer Autoren ungemein angewachsen, so dass heute dieses Kapitel der Gerinnungslehre zweifellos den am eingehendsten bearbeiteten Teil derselben darstellt.

Zur Erzeugung der Ungerinnbarkeit des Blutes ist es notwendig etwa 0,3 g Pepton auf 1 kg Hund zu injizieren. Die Einspritzung muss ferner sehr schnell geschehen, und der Hund sich im Hungerzustande befinden. Injiziert man die gleiche Peptonmenge langsam, so tritt nur eine mehr oder weniger starke Verzögerung der Gerinnung ein, ebenso wenn man gefütterte Hunde zum Versuch benutzt. Ferner ist es notwendig das Pepton intravenös beizubringen; von der Peritonealhöhle aus sind selbst viel stärkere Gaben von Pepton nach Angaben von Contejean (238) unwirksam.

Nicht alle Hunde verhalten sich gegenüber den Injektionen ganz gleichmässig. Man findet Tiere, bei denen die oben erwähnte Dosis nur eine mehr oder minder grosse Verzögerung der Gerinnungszeit bewirkt, ja manche Tiere zeigen nach Thompson (291) eine so weit gehende Immunität, dass selbst Gaben von 0,5 g pro kg zu keiner Verlangsamung der Gerinnung führen. Immerhin handelt es sich nach den Untersuchungen von Gley (263) nur um eine relative Immunität. Starke Dosen erzeugen bei allen Hunden eine mehr oder weniger ausgesprochene Gerinnungshemmung.

Während Katzen sich gegenüber den Peptoninjektionen ähnlich wie Hunde verhalten, sind Kaninchen und Meerschweinchen, wie schon den ersten Untersuchern auffiel, ausserordentlich resistent. Wie Gley (265) und in neuerer Zeit Pesaro (282) gefunden haben, bedarf es viel grösserer Mengen von Pepton, oft mehr als 1 g pro kg, um eine wahrnehmbare Verzögerung der Gerinnung auszulösen.

Diese merkwürdigen Differenzen in dem Verhalten verschiedener Tiere weisen schon darauf hin, dass der Mechanismus der Peptonwirkung sicher nicht ein ganz einfacher ist, etwa wie der der Oxalate und anderer gerinnungshemmender Salze.

In der Tat zeigt es sich, dass die Ungerinnbarkeit des Blutes nach Peptoneinspritzungen nicht einfach eine direkte Wirkung des Peptons sein kann, sondern dass es der Mitwirkung des Organismus bedarf. Extravaskulär wirkt das Pepton nämlich erst in viel höheren Dosen gerinnungshemmend als bei Injektion in die Blutbahn. Das war schon den älteren Untersuchern bekannt und geht besonders deutlich aus den Angaben von Shore (286),

stre und Floresco (245), Camus und Gley (229) und Gley (265) vor; diese Forscher stimmen alle darin überein, dass zur Verzögerung der Hemmung der Gerinnung des Blutes in vitro 10—15mal grössere Dosen erforderlich sind, als bei Injektion in den Organismus. Es müssen also in Pepton Substanzen oder eine Substanz vorhanden sein, die durch Verletzung des lebenden Organismus in irgend welcher Weise zu einer Gerinnungshemmung führt.

Nun ist das Wittepepton keineswegs ein einheitlicher Körper, sondern besteht in der Hauptsache aus einem Gemisch von Albumosen und Peptonen. Hier muss es natürlich von Interesse sein den wirksamen Körper möglichst isolieren. Soviel ging aus den Beobachtungen von Schmidt-Mühlmann (285) und Fano (256) hervor, dass die wirksame Substanz sich bei der tryptischen Eiweissverdauung bildet, während das „Trypton“, das Produkt der Pankreasverdauung, die Blutgerinnung nicht beeinflusst. Diese Angabe wurde später von Pick und Spiro (283) bestätigt worden, während Arthus und Huber (218) auch durch tryptische Verdauung von Gelatine und Kasein gerinnungshemmend wirkende Gelatosen und Kaseosen erhielten. Es mag die Divergenz wohl auf der verschiedenen Intensität der Trypsinverdauung beruhen. Auch waren die von Arthus und Huber erhaltenen Albumosen ziemlich schwach wirksam, so dass man wohl an dem Satze festhalten kann, dass Trypsin den wirksamen Körper zerstört. Auch die durch Salzsäure oder Pepsin abgespaltenen Albumosen haben gerinnungshemmenden Einfluss, was aus den Angaben von Pick und Spiro hervorgeht, während die durch Alkalispaltung gewonnenen unwirksam sind, was damit zusammenhängen dürfte, dass Alkali den wirksamen Körper zerstört. Sonst ist der Körper ziemlich resistent und hitzebeständig.

Der Versuch einer bestimmten Albumosenfraktion die beobachtete Wirkung zuzuschreiben, hat zu nicht ganz übereinstimmenden Resultaten geführt. Lassen sich auch diese Untersuchungen zum Teil nicht gut vergleichen, da sie mit verschiedenen Methoden angestellt wurden und die den Albumosenfraktionen beigelegten Namen nicht immer dieselben sind. Es mag erwähnt werden, dass Pollitzer¹⁾ in der Heteroalbumose, Grosjean (276) in dem Wittepepton, das schon in geringerer Menge wirksam ist, als das Wittepepton, den wirksamen Körper gefunden zu haben glauben. Im allgemeinen dürfte man aber neuerdings dazu, überhaupt nicht eine bestimmte Albumosenfraktion, sondern einen beigemengten Körper für die gerinnungshemmende Wirkung des Peptons verantwortlich zu machen. Zwar gibt noch in neuerer Zeit Zaleski (294) an, dass die gerinnungshemmende Wirkung den Albumosen, besonders der Hemialbumose zukommt, jedoch geht aus den beachtenswerten Arbeiten von Fiquet (261) und Thompson (291) hervor, dass die Wirkung

¹⁾ Journ. of physiol. 7, 283:

bei sorgfältiger Reinigung der Proteosen allmählich geringer wird und ganz verschwindet. Ebenso geben Pick und Spiro (283) an, dass die gerinnungshemmende Wirkung an keine der verschiedenen Albumosefraktionen besonders hohem Grade gebunden ist und durch Alkohol, der die Albumosen nicht koaguliert, zerstört werden kann. Daraus ziehen Pick und Spiro den Schluss, dass der wirksame Körper nur eine Beimengung darstellt und nennen ihn „Peptozym“, ein Ausdruck, der im folgenden benutzt werden soll. Er ist vielleicht nicht ganz zutreffend, da das Peptozym wegen seiner Hitzebeständigkeit wohl kaum als ein Ferment aufgefasst werden kann.

Das Peptozym ist nun, wie oben erwähnt wurde, keineswegs selbst ein gerinnungshemmender Körper; denn es ist *in vitro* nahezu wirkungslos. Vielmehr veranlasst es erst die Gerinnungsunfähigkeit des Blutes durch die Mitwirkung des Organismus. Dadurch kompliziert sich der Mechanismus der Peptozymwirkung, über den man noch am leichtesten durch Untersuchung des gerinnungsunfähigen „Peptonblutes“ Aufschluss bekommt.

Zu einem ganz befriedigenden Abschluss sind diese Untersuchungen bisher offenbar nicht gelangt; das beruht wohl zum Teil darauf, dass die Verhältnisse sehr kompliziert liegen, zum Teil ist es auch darin begründet, dass die Eigenschaften des Peptonplasma nicht ganz konstant sind. Sie hängen offenbar von der Stärke der Peptonvergiftung, dem Ernährungszustande des Tieres und verschiedenen andern Faktoren ab.

In vielen Fällen gerinnt das Peptonblut in kürzerer oder längerer Zeit spontan. Immer aber ist es, wie schon Fano (256) findet, durch Neutralisieren mit einer Säure oder durch Zusatz von Wasser, durch Durchleiten eines Kohlensäurestromes und durch Neutralsalze zum Gerinnen zu bringen, also durch ganz verschiedenartig wirkende Einflüsse. Das Plasma soll sich nach Fano etwas anders verhalten, indem es um so schwerer durch die verschiedenen Eingriffe zum Gerinnen gebracht wird, je mehr es von den geformten Elementen befreit ist, was auch Athanasiu und Carvallo (257) angeben. Dem widersprechen jedoch die Beobachtungen von Wooldridge (354), der nachweist, dass das zellfreie Peptonplasma gerade so gut wie das Peptonblut durch Verdünnen, Kohlensäure etc. zum Gerinnen gebracht wird, wenn es nicht vorher von einem bei 0° ausfallenden körnigen Niederschlage befreit wird, der früher bei Besprechung von Wooldridges Gerinnungstheorie schon erwähnt wurde und von ihm als A-Fibrinogen bezeichnet worden ist. Nach Entfernung dieses Körpers, der nicht mehr als Formelement anzusehen ist, gerinnt das Peptonplasma nicht mehr durch die oben beschriebenen Eingriffe, wohl aber noch auf Zusatz von „Gewebsfibrinogen“, das das A-Fibrinogen ersetzen kann und ähnlich wirkt, d. h. sich mit dem B-Fibrinogen, (dem Fibrinogen nach der Nomenklatur der anderen Autoren) zu Fibrin verbindet. Durch Fibrinferment wird nach Wooldridge (354) Peptonplasma nicht zum Gerinnen gebracht, und auch Fano (256)

kommt im Gegensatz zu Schmidt-Mühlheim (285) zu dem Resultat, dass Fibrinferment jedenfalls nicht immer imstande ist, die Gerinnung des Peptonplasmas zu bewirken.

Wie man sieht, liegen die Verhältnisse recht kompliziert und es ist nicht zu verwundern, wenn die Versuche, die Eigentümlichkeiten des Peptonplasmas zu erklären, zu nicht ganz übereinstimmenden Resultaten geführt haben.

Pekelharing (170, 210) geht von der Beobachtung Wooldridges aus, dass nämlich aus dem Peptonplasma beim Abkühlen ein gerinnungsbedingender Körper, das sogen. A-Fibrinogen ausgefällt wird. Dieser Körper, wie früher schon erwähnt wurde, nach Pekelharing (210) ein Nukleoprotein und das Zymogen des Fibrinfermentes, da es mit Kalksalzen Thrombin erzeugt. Nach Entfernung dieses Körpers ist das Plasma aus sich selbst her nicht mehr zum Gerinnen zu bringen, obwohl es Fibrinogen enthält. Gegenüber gerinnt es noch auf Zusatz von Fibrinferment regelmässig, wie Pekelharing (210) gegenüber Wooldridge (354) und Fano (256) feststellt. Die negativen Resultate dieser Untersucher erklären sich aus der Schwäche der von ihnen verwendeten Fermentlösungen. Das Peptonplasma bleibt also nach Pekelharing flüssig, weil es frei ist von Fibrinferment. Es enthält nur das Zymogen desselben. Warum geht aber das Zymogen nicht spontan, sondern erst auf gewisse Eingriffe, wie Verdünnung, Neutrisation etc. in Thrombin über? Pekelharing sucht den Grund hierin in einer lockeren Bindung der Kalksalze an die Albumosen, indem er darauf aufmerksam macht, dass die Injektion der Albumosen ein ähnliches Gerinnungsbild erzeugt wie die Injektion kalkfällender Salze, wie der Oxalate, Seifen etc. Diese Erklärung wird weiterhin noch dadurch gestützt, dass gleichzeitige Injektion von Kalksalzen und Pepton das Blut nicht ungerinnbar macht.

Dieser Erklärungsversuch von Pekelharing ist nicht zutreffend. Man müsste, wenn die Verhältnisse so einfach lägen, die Albumosen *in vitro* dieselbe Wirkung haben wie bei Injektion in die Blutbahn. Ferner, wie Arthus (1) treffend hervorhebt, das verschiedene Verhalten von Mensch und Kaninchen gar nicht zu erklären.

Aber auch gegen den ersten Teil der Annahme Pekelharing's, dass es scheint nicht ganz mit Recht, Einwände gemacht worden. Besonders vertreten Dastre und Floresco (245) die Anschauung, dass das Peptonplasma nicht Proferment, sondern fertiges Fibrinferment enthält, da das Peptonplasma Perikardialflüssigkeiten vom Pferde, die kein Thrombin enthalten, zum Gerinnen bringen kann. Wenn das Fibrinferment im Peptonplasma wirkungslos bleibt, so liegt das daran, dass gewisse allgemeine Vorbedingungen für die Blutgerinnung fehlen. Dastre und Floresco (245) weisen besonders auf die vermehrte Alkaleszenz des Peptonplasmas als Ursache

der Ungerinnbarkeit hin, die jedoch keineswegs als erwiesen angesehen werden kann, da Athanasiu und Carvallo (224) und andere Untersucher diese Behauptung bestreiten und mit Nachdruck darauf hinweisen, dass Peptonplasma unmöglich Fibrinferment enthalten könne, da es auf Zusatz von Thrombin regelmässig gerinnt. Allerdings muss man sehr starke Thrombinlösungen verwenden; denn das Peptonplasma enthält ein Antithrombin in wechselnden Mengen. Offenbar ist die Quantität dieses Körpers von der Stärke der Peptonvergiftung abhängig. Schon Schmidt-Mühlheim (285), Grosjean (276) und Ledoux (325) haben auf die Anwesenheit dieses gerinnungshemmenden, nicht hitzebeständigen Körpers hingewiesen. Spätere Untersucher haben sich dann sehr eingehend mit der Herkunft dieses Körpers beschäftigt, wovon noch gesprochen werden muss. Nach Ansicht des Verf. sind aber alle Eigentümlichkeiten des Peptonplasma durch den Nachweis eines gerinnungshemmenden Körpers nicht erklärt.

Das ergibt sich deutlich aus den neueren Untersuchungen von Fuld und Spiro (195) und vom Verf. (328), die den Versuch machen, die neuen, von ihnen vertretenen Anschauungen über die Entstehung des Fibrinfermentes aus mehreren Substanzen auf das Peptonplasma zu übertragen. Zunächst geht aus diesen Untersuchungen hervor, dass das Peptonplasma zweifellos einen gerinnungshemmenden Körper in wechselnder Menge enthält. Dieser Körper ist offenbar ein Produkt des Organismus und entsteht wahrscheinlich durch die Wirkung des Peptozyms auf die Organe. Der gerinnungshemmende Körper ist sicher als ein Antithrombin zu betrachten; denn er vermag eine gewisse Menge von Fibrinferment zu neutralisieren. Aber woher kommt es dann, dass verschiedene meist ziemlich geringfügige Eingriffe, die wohl kaum imstande sind den recht widerstandsfähigen Antikörper zu schädigen, Gerinnung im Peptonplasma hervorrufen? Mit dem Antikörper allein kommt man zur Erklärung dieser Tatsachen nicht aus, und man muss auf die Angabe Pekelharings (170) zurückgreifen, dass auch die Bildung des Fibrinfermentes im Peptonplasma nicht stattfindet. Das Peptonplasma enthält in der Tat kein Fibrinferment, was man sehr leicht dadurch beweisen kann, dass entkalktes Peptonplasma durch alle die Einwirkungen, die normales Peptonplasma zum Gerinnen bringen, nicht verändert wird.

Woher kommt nun dieser Mangel an Fibrinferment? Fehlt im Peptonplasma vielleicht einer der drei zur Bildung des fertigen Thrombins notwendigen Faktoren? Thrombogen findet sich im Peptonplasma zweifellos; denn es gerinnt, wie die übereinstimmenden Befunde von Wooldridge (354), Hewlett (201) und von vielen andern ergeben, sehr leicht auf Zusatz von Thrombokinese, d. h. von Gewebssaft. Also fehlt vielleicht die Thrombokinese? Auch das lässt sich nicht beweisen; denn sonst könnte das vollkommen zellenfreie und plättchenfreie Plasma nicht durch Neutralisation oder Verdünnung zum Gerinnen gebracht werden. Aber man kann auch

Die Existenz der Thrombokinase im Peptonplasma direkt beweisen; der kleoproteidhaltige, bei 0° ausfallende Niederschlag enthält Thrombokinase, wie schon früher gezeigt wurde. Nach seiner Entfernung gerinnt demgemäß das Peptonplasma, das noch Thrombogen enthält, nur noch auf Zusatz von Thrombokinase, nicht aber durch Verdünnen oder andere Eingriffe. Auch Alkalisalze finden sich im Peptonplasma vor, und bisher ist noch kein Beweis dafür erbracht, dass sie irgendwie gebunden, resp. in nicht ionisierter Form vorhanden sind.

Man sieht also, dass das Peptonplasma alle bisher bekannten, zur Fermentbildung nötigen Faktoren enthält. Und trotzdem fehlt das Fibrinferment. Der Grund dafür, dass diese Substanzen nicht miteinander reagieren, muss noch als gänzlich unbekannt angesehen werden. Es erinnert diese Beobachtung in gewisser Beziehung an die Angabe von Bordet und Gengou (35) über das Verhalten des zellfreien Plasma in paraffinierten Gefässen. Auch dort finden sich alle zur Gerinnung notwendigen Faktoren nebeneinander. Trotzdem fehlt das Fibrinferment, das erst bei Berührung des Plasma mit einem benetzbaren Fremdkörper entsteht.

Wie dem auch sei, soviel ist sicher, dass die Gerinnungsunfähigkeit des Peptonblutes einen doppelten Grund hat. Das wichtigere Moment ist das Fehlen des Fibrinfermentes aus unbekannten Ursachen. Daneben spielt auch die Anwesenheit eines gerinnungshemmenden Körpers eine gewisse Rolle, eines Körpers, der nach den übereinstimmenden Befunden von Fuld und Spiro (195) und vom Verf. (328) als Antithrombin aufgefasst werden muss, nicht aber als Antikinese. Es ist natürlich wenig befriedigend, zwei voneinander unabhängige gerinnungshemmende Wirkungen nebeneinander anzunehmen. Das lässt sich jedoch bisher nicht vermeiden; es ist wohl möglich, dass ein einfacher Zusammenhang zwischen beiden Erscheinungen besteht. Soviel muss aber hervorgehoben werden, dass der Antikörper auch nicht als ein Produkt der Peptozymwirkung und nicht als ein schon normalerweise im Blute vorkommendes Antithrombin aufgefasst werden muss. Das ergibt sich unmittelbar aus den zahlreichen, sehr interessanten Arbeiten französischer Forscher, die sich mit der Produktion dieses Antithrombins beschäftigen.

Contejean (236) war der erste, der den Ort der Bildung des Antithrombins festzustellen suchte. Zahlreiche Exstirpationsversuche verschiedener Organe lehren ihn, dass vornehmlich die Leber und vielleicht auch der Darm sich an der Bildung des Antithrombins bei Peptoninjektionen beteiligen, resp. dass, wie oben erwähnt, vielleicht nicht dasselbe ist, für das Zustandekommen der Gerinnungsunfähigkeit von Bedeutung sind. Während aber Contejean der Leber nicht die ausschliessliche Rolle zuschreiben will, sondern der Ansicht ist, dass alle Zellen sich mehr oder weniger an dem Vorgange beteiligen, vertreten die meisten anderen Untersucher die Anschauung, dass der Leber

die ausschliessliche Rolle beim Zustandekommen der Ungerinnbarkeit nach Peptoninjektionen zukommt. In der Tat muss man sagen, dass die übereinstimmenden Versuche von Gley (266, 268--269), Gley und Pachon (264, 267) und Hédon und Delezenne (277) als durchaus beweisend angesehen werden können. Besonders Gley und Gley und Pachon haben auf der allerverschiedensten Weise die Leber aus der Zirkulation ausgeschaltet oder in ihrer Funktion geschädigt und dann jedesmal ein Ausbleiben der Peptonwirkung konstatiert, so bei Exstirpation der Leber, bei Verödung derselben durch Injektion von Säure in den Ductus choledochus und bei Unterbindung der Lymphgefässe der Leber. Letztere Beobachtung ist allerdings von Starling (290) und Delezenne (250) nicht bestätigt worden. Hédon und Delezenne geben dagegen an, dass nach Anlegen einer Eck'schen Fistel die Peptonwirkung ausbleibt. Ja sogar das Nervensystem der Leber scheint eine gewisse Rolle zu spielen, da nach Contejean (237) und Contejean und Pachon (267) Extirpation des Plexus coeliacus oder Schädigung derselben durch Cocaininjektionen die gerinnungshemmende Wirkung von Peptoninjektionen aufhebt oder doch vermindert.

Aus diesen Untersuchungen geht wohl mit ziemlicher Sicherheit hervor, dass die Leber bei der Peptozymwirkung eine wichtige Rolle spielt. Gesichert wird diese Annahme noch dadurch, dass nach Beobachtung mehrerer Untersuchungen zuerst die Lymphe des Ductus thoracicus nach Peptoninjektionen gerinnbar wird, wie z. B. Spiro und Ellinger (289) angeben. Aber die vorhergehenden beschriebenen Untersuchungen geben keine Auskunft darüber, was nun eigentlich in der Leber gebildet oder verändert wird.

Dieser Frage wendet sich besonders Delezenne (250) zu. Er findet, dass die künstlich durchblutete Leber bei Zusatz von Pepton zur Durchblutungsflüssigkeit einen gerinnungshemmenden Körper bildet. Die von ihm auf diese Weise gewonnene Flüssigkeit ist imstande, auch extravaskulär die Gerinnung normalen Blutes zu verzögern oder aufzuheben. Zuweilen genügen schon 10—20 Tropfen der Durchspülungsflüssigkeit um 10 cem Blut viele Stunden ja selbst Tage flüssig zu erhalten. Die Stärke der Gerinnungshemmung schwankt übrigens ganz erheblich und ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Die Leber hungernder Hunde liefert wirksamere Lösungen als die solcher, welche in voller Verdauung getötet worden sind. Auch scheinen die ersten Portionen der Durchspülungsflüssigkeit eine stärkere Wirkung zu haben als die später genommenen, was darauf hinweist, dass die Fähigkeit der Leber, den gerinnungshemmenden Körper zu bilden, beschränkt ist. Bei künstlicher Durchspülung anderer Organe wird nie ein gerinnungshemmend wirkender Körper erhalten. Die gerinnungshemmende Flüssigkeit kann nun nicht allein die Koagulation des Hundebldes, sondern auch die von Blut anderer Tierarten aufheben.

Durch welchen Mechanismus entsteht nun dieser gerinnungshemmend wirkende Körper? Delezenne (252, 253) ist der Ansicht, dass die Leber

en dabei die wichtigste Rolle spielen. Er geht von der zuerst von Samson (85) gemachten Beobachtung einer starken, vorübergehenden Leukocytose nach Peptoninjektionen aus. Diese Tatsache steht fest und ist von verschiedenen Seiten, so von Wright (203), Athanasiu und Carvallo (219) u. a. bestätigt worden. Delezenne nimmt an, dass es sich dabei nicht allein um eine veränderte Verteilung, sondern auch um eine Zerstörung der Leukocyten handelt. Bei dem Zerfall dieser Zellen sollen nun gerinnungschleunigende und hemmende Stoffe in das Plasma gelangen. Nur die gerinnungsbefördernden Stoffe, die dem Leukonukleïn Lilienfelds (433) entsprechen, sollen in der Leber zurückgehalten resp. unwirksam gemacht werden, während das gerinnungshemmende Histon die Leber unverändert passiert. Das Peptonplasma entspricht also in seinen Eigenschaften dem Leukonukleïnplasma Lilienfelds. Auf die einzelnen Versuche, die Delezennes Theorie zugrunde liegen, soll hier nicht näher eingegangen werden; nur sei erwähnt, dass er aus der Tatsache, dass nur leukocytenhaltige Durchspülungsflüssigkeiten den hemmenden Körper liefern können und aus einigen Beobachtungen über die Wirkung leukotoxischer Sera, die ebenso wie das Pepton eine Gerinnungshemmung hervorrufen, seine Anschauung hauptsächlich herleitet. Die Erklärungsversuche von Delezenne sind jedoch nicht ganz befriedigend und schon Arthus (1) hat einige Punkte hervorgehoben, die sich mit dieser Theorie nicht recht vertragen. Zunächst kann es nicht als erwiesen angesehen werden, dass Peptoninjektionen eine Leukolyse hervorrufen. Viele Forscher, besonders Athanasiu und Carvallo (221) und in neuerer Zeit Rüchel und Spitta (483) suchen zu beweisen, dass die Leukopenie nicht auf einen Zerfall, sondern auf eine veränderte Verteilung der Leukocyten, besonders auf eine Anhäufung dieser Zellen im Splanchnikusgebiet zurückzuführen ist, da der Splanchnikus nach Peptoninjektionen stark geschädigt wird und der Blutdruck heruntergeht. Auch die starke Beweglichkeit der im Peptonblut enthaltenen Leukocyten, die schon von Fano (256) und später von Athanasiu und Carvallo hervorgehoben wird, spricht nicht gerade für eine besondere Hinfälligkeit dieser Elemente. Aber selbst wenn man die Leukolyse als vorhanden annimmt, so sind die Untersuchungen von Delezenne doch nicht geeignet, die Eigentümlichkeiten des Peptonplasmas zu erklären. Nach Delezenne müsste das Leukonukleïn, das der Thrombokinase entspricht, in der Leber zurückgehalten werden und nur das gerinnungshemmende Histon dieses Organs passieren. Nun enthält aber, wie oben gesagt wurde, das Peptonplasma zweifellos Thrombokinase, vielleicht sogar in normaler Menge. Damit wird der Delezenneschen Theorie ein Teil ihrer Beweiskraft genommen. Auch findet sich im Peptonplasma weder Histon noch sind die Eigenschaften des Peptonplasmas identisch mit denen des Leukonukleïnplasmas nach Lilienfeld (433), wie Arthus (1) mit Recht hervorhebt. Durch die Untersuchungen von Delezenne (252) ist also nur nachgewiesen,

dass das Antithrombin des Peptonplasma in der Leber, vielleicht durch Vermittelung der Leukocyten, entsteht. Es fehlt aber noch völlig eine Erklärung für die Tatsache, dass das Peptonplasma kein Fibrinferment enthält, obwohl sich alle dazu nötigen Faktoren darin finden.

Man sieht also, dass der Mechanismus der Peptonwirkung noch keineswegs in befriedigender Weise klargestellt ist.

Einige Worte mögen hier noch über die Eigenschaften des Antithrombins Platz finden. Seine chemische Natur ist natürlich nicht bekannt. Aber selbst über so einfache Tatsachen, wie die Hitzebeständigkeit dieses Körpers sind die Ansichten sehr geteilt. Im trockenen Zustande verträgt das Antithrombin, wie sich aus den Beobachtungen von Camus (231) ergibt, sicher Temperaturen bis 120 und 140°. Aber auch in Lösung wird er nach Delezenne (250) durch Kochen nur wenig irritiert. Das ist für Delezenne ein Grund diesen Körper mit der gerinnungshemmenden Substanz der Blutegel zu identifizieren. Fano (256) gibt im Gegensatz dazu an, dass der Körper nicht hitzebeständig ist. Es ist immerhin möglich, dass die negativen Resultate von Fano sich aus der Adsorption des Antithrombins an das entstandene Eiweisskoagulum erklären.

Eine merkwürdige, aber noch wenig geklärte Erscheinung ist die sogen. Peptozymimmunität. Man muss hier zwischen einer natürlichen und künstlichen Immunität unterscheiden. Natürlich immun sind bis zu einem gewissen Grade die Kaninchen und manche Hunde. Die künstliche Immunität tritt regelmässig nach Abklingen der Peptonwirkung ein und dauert meist etwa nur 24 Stunden. Wenn das Blut nach einer Peptoninjektion seine Gerinnungsfähigkeit wieder erlangt hat, wozu bei mittleren Dosen etwa zwei Stunden erforderlich sind, so gelingt es in den nächsten 24 Stunden nicht mehr, durch eine erneute Peptoninjektion das Blut wieder gerinnungsunfähig zu machen. Diese Immunität war schon Schmidt-Mühlheim (283) bekannt und ist seitdem mehrfach Gegenstand der Untersuchung gewesen, ohne dass man bisher eine befriedigende Erklärung der Erscheinung hat finden können. Fano (256) hatte eine Erklärung gegeben, die etwa der Erschöpfungstheorie von Pasteur entspricht. Er nahm an, dass durch die erste Injektion gewissermassen das Material zur Erzeugung der gerinnungshemmenden Substanz erschöpft wird und sich erst langsam wieder bildet. Dieser Ansicht neigte sich in neuerer Zeit auch Nolf (280) wieder zu.

Die meisten anderen Beobachter sprechen sich aber gegen die Erklärung Fanos aus, besonders deshalb, weil es gelingt eine Peptozymimmunität zu erzeugen, ohne dass eine Phase der Gerinnungsunfähigkeit des Blutes vorherzugehen braucht, wodurch ein Verbrauch der gerinnungshemmenden Substanz ausgeschlossen ist. So geben Gley und Le Bas (273) an, dass schon ganz kleine Dosen von Pepton, die keine Veränderung der Gerinnbarkeit des Blutes herbeiführen, gegen eine sonst wirksame Dosis immunisieren

nnen. Ebenso soll nach Fano (256) das Trypton gegen eine nachstehende Peptoninjektion immunisieren können, ohne die Gerinnbarkeit des Blutes verändern. Auch durch verschiedene andere Verfahren kann man Hunde gegen nachfolgende Peptoninjektionen immunisieren; so nach Gley (272) durch vorhergehende Injektion von Kaninchenserum, nach Contejean (238) durch Injektion von Peptonblut. Diese Tatsachen sprechen nicht gerade für die Erschöpfungshypothese von Fano.

Auch der Versuch, die Immunität aus dem Verhalten der Leukocyten zu erklären, führt zu keinem Resultat. Man könnte ja annehmen, dass die zweite Injektion keine Leukolyse zu bewirken imstande ist und dadurch entsprechend der Theorie von Delezenne keine gerinnungshemmenden Substanzen mehr frei werden können. Aber auch das ist nicht angängig; denn Athanasiu und Carvallo (223) zeigen, dass auch die zweite unersättliche Injektion von Pepton eine Leukopenie hervorruft.

Endlich wäre noch die Möglichkeit der Bildung eines Antikörpers gegen den gerinnungshemmenden Körper des Peptonblutes zu erwägen; es könnte sich also um einen ähnlichen Vorgang wie bei der antitoxischen Immunität handeln. Spiro und Ellinger (289) wiesen zuerst auf diese Möglichkeit hin, nachdem sie Fanos Erschöpfungstheorie als unwahrscheinlich abgelehnt hatten. In der Tat muss die Ansicht Spiros und Ellingers bisher als die wahrscheinlichste bezeichnet werden.

Im ganzen muss man sagen, dass die Lehre von der Peptonwirkung noch mancher Aufklärung bedarf. In vieler Hinsicht ähnelt das Peptonplasma dem nach Delezennes Vorschriften gewonnenen Gansplasma, von dem es sich hauptsächlich wohl durch seinen Gehalt an Thrombokinase unterscheidet. Ein Antikörper findet sich aber, wie weiter unten gezeigt werden wird, auch im normalen Gansplasma, jedoch in nicht so reichen Mengen. Die Peptonwirkung beim Vogel besteht, wie die Untersuchungen von Spangaro (287, 288), Fuld und Spiro (195) und vom Berf. (208) ergeben, in dem Auftreten eines stark wirkenden Antithrombins im Plasma. Das Gansplasma gerinnt dann ungefähr ebenso leicht wie normales Plasma mit Gewebssaft, viel schwerer aber mit Fibrinferment, also Kaninchen- oder Menschen- Serum. Das entspricht durchaus den bei den Säugetieren nach Peptoninjektionen beobachteten Verhältnissen.

Über die gerinnungshemmende Wirkung der Körper der „Peptongruppe“ und über die intravaskuläre Wirkung der Gewebssäfte.

Unter dem Namen der Körper der „Peptongruppe“ fasst Delezenne (256) eine Reihe sehr verschiedener Substanzen zusammen, die bei Injektion in den Kreislauf in ganz ähnlicher Weise gerinnungshemmend wirken wie das Pepton und extravaskulär unwirksam sind.

Am längsten bekannt ist die gerinnungshemmende Wirkung des Serums der meisten Muränen. Mosso (330—332) fand, dass Aalserum Hunden intravenös beigebracht schon in kleinen Dosen ungemein toxisch wirkt und neben verschiedenen anderen Erscheinungen ähnlich wie das Pepton eine starke Herabsetzung des Blutdrucks und eine längere Zeit andauernde Gerinnungsunfähigkeit des Blutes bewirkt. Mosso schreibt diese Wirkungen einem eiweissähnlichen, nicht hitzebeständigen Körper zu, den er als Ichthyotoxikum bezeichnet. Springfield (342) bestätigt die Angaben von Mosso, aber erst Delezenne (315) sucht in eingehenden Untersuchungen den Mechanismus der Wirkung aufzuklären. Das Aalserum wirkt in Dosen von 0,01—0,03 cm³ nur bei intravenöser Injektion, nicht aber extravaskulär oder bei intraperitonealer Einverleibung. Die Art der Wirkung soll vollständig der des Pepton entsprechen, indem, wie künstliche Durchblutungsversuche ergeben, auch hier die Leber unter Einwirkung des Aalserums und wahrscheinlich durch Vermittlung der Leukocyten eine gerinnungshemmende Substanz bildet. Die Übereinstimmung mit der Peptonwirkung geht sogar soweit, dass Aalserum bei Hunden viel eher Ungerinnbarkeit des Blutes hervorruft, als bei Kaninchen.

Auf demselben Prinzip beruht nach Delezenne (315) die gerinnungshemmende Wirkung verschiedener Organextrakte, z. B. der Krebsmuskel-, der Schneckenextrakte und anderer ähnlicher Substanzen. Die eigentümlichen physiologischen Wirkungen dieser Substanzen sind von Heidenhain (424) entdeckt worden. Ähnlich wirkende Körper sind offenbar nach den Untersuchungen von Abelous und Billard (295, 296), Camus (307), Camus und Lequeux (308), Cuvreur (313) besonders bei niederen Tieren sehr verbreitet.

Die meisten dieser Extrakte haben das Gemeinsame, dass sie extravaskulär die Gerinnung beschleunigen, bei Injektion in den Organismus das Blut aber ungerinnbar machen. Ebenso wie für das Pepton ist auch hier die Beteiligung der Leber bei der Bildung der antikoagulierenden Substanz sichergestellt. Auch bewirken alle diese Körper eine starke Leukopenie, wodurch die Analogie mit der Wirkung des Peptons noch deutlicher hervortritt. Die Übereinstimmung geht aber noch weiter. Denn Delezenne zeigte, dass man durch vorübergehende Injektion dieser Substanzen das Tier gegen eine nachfolgende Peptoneinspritzung immunisieren kann und umgekehrt.

Das macht es in der Tat sehr wahrscheinlich, dass die Wirkung des Peptons und dieser Körper auf einem sehr ähnlichen Prinzip beruht. Enthalten diese Körper der Peptongruppe nun alle den gleichen wirksamen Körper, das Peptozym? Es ist möglich, aber nicht gerade wahrscheinlich, wenn man sich daran erinnert, dass das Peptozym hitzebeständig ist, der wirksame Körper des Aalserums aber nach Mosso (330) durch Kochen zerstört wird.

Man wird vielmehr nach den bisherigen Befunden annehmen dürfen, dass chemisch verschiedenartige Körper die Fähigkeit besitzen im Organismus Veränderungen auszulösen, wodurch die Gerinnbarkeit des Blutes aufgehoben wird. Diese Annahme wird man um so eher machen dürfen, als nicht nur verschiedene Gewebe, sondern nach den Angaben von Camus (309, 310) auch Milch und verschiedene pflanzliche Produkte (312, 322) bei Injektion die Gefäßbahn gerinnungshemmend wirken können. Ähnliche Eigenschaften haben nach Untersuchungen von Albertoni (297), Salvioli (340) und Dastre und Floresco (314) auch viele lösliche Fermente.

Entspricht das Blut in allen diesen Fällen in seinen Eigenschaften genau dem Peptonblute? Nach den Untersuchungen von Delezenne (314) könnte man das annehmen. Bewiesen ist es aber bis jetzt nicht und neuere Beobachtungen über die intravaskuläre Wirkung von Organextrakten sprechen dafür, dass das ungerinnbare Blut durchaus nicht immer in seinen Eigenschaften mit dem Peptonblut übereinzustimmen braucht.

Es ist schon früher erwähnt worden, dass Injektion von Gewebssaft, also Thrombokinase, häufig zu intravaskulären Gerinnungen führt. Das ist ganz leicht verständlich, da die Thrombokinase im zirkulierenden Blute Kalkalzine und Thrombogen vorfindet; ebenso wie im extravaskulären Plasma kommt es zur Bildung von Fibrinferment und zu Thrombosen. Nun besitzt aber der Organismus, wie aus den Untersuchungen von Wooldridge (454), Roth (63), Wright (394) u. a. hervorgeht, zweifellos die Fähigkeit, der gefährlichen Entstehung von Thrombin im zirkulierenden Blute zu begegnen. Nicht immer treten nämlich nach Injektion von Thrombokinase Gerinnungen auf und häufig beschränken sie sich auf gewisse Gefäßgebiete, besonders das System der Pfortader. Das nach einer solchen Injektion entnommene Blut aber bleibt flüssig oder gerinnt nur sehr langsam. Die Thrombokinase hat also bei Injektion in den Kreislauf gerade den entgegengesetzten Effekt gehabt wie *in vitro*. Wovon hängt nun das Eintreten der Thrombosen einerseits, die Ungerinnbarkeit des Blutes andererseits ab? Der Umfang und die Leichtigkeit, mit der man Thrombosen erhalten kann, ist offenbar in erster Linie von der Menge der injizierten Thrombokinase und der verwendeten Tierart abhängig. Nach Wooldridge und Pekelharing (210) ist es viel leichter beim Kaninchen intravaskuläre Thrombosen zu erzielen, als beim Hunde. Kleine Mengen von Gewebssaft erzeugen nur eine mehr oder weniger starke negative Phase. Auch verschiedene äussere Momente, wie z. B. der CO_2 -Reichtum des Blutes, begünstigen das Eintreten der Thrombosen, wie aus den Versuchen von Wright (393) an asphyktischen und apnoischen Tieren hervorgeht. Deswegen sollen auch die Thrombosen sich am häufigsten im stark venösen Blute der Pfortader und ihrer Zweige finden.

Das Eintreten der intravaskulären Gerinnungen nach Injektion von Thrombokinase ist leicht verständlich. Schwerer ist es eine Erklärung der nega-

tiven Phase zu geben. Pekelharing und Wright suchten diese Erscheinung durch die Abspaltung einer Albumose aus dem Gewebsnukleoproteid zu erklären und setzten das ungerinnbare Plasma mit dem Peptonplasma in Analogie. Da aber oben gezeigt ist, dass die Albumosen nicht direkt die Gerinnungshemmung im Peptonplasma bewirken, und in dem ungerinnbaren Plasma nach Injektion von Gewebssaft keineswegs regelmässig Albumosen nachgewiesen werden konnten (Halliburton und Brodie [371], Martin [378]), kann über diesen Erklärungsversuch kurz hinweggegangen werden.

Zu erwägen ist aber die Frage, ob nicht die Thrombokinase ähnlich wie das Peptozym wirkt, d. h. ob das ungerinnbare Plasma nach Injektion von Kinase („Kinaseplasma“) in seinen Eigenschaften vollkommen dem Peptonplasma entspricht. Darüber gehen die Ansichten noch auseinander. Wooldridge (454) scheint angenommen zu haben, dass die beiden Plasmata nicht identisch sind, da Gewebssaft das Peptonplasma sehr leicht, das Kinaseplasma nur schwer zum Gerinnen bringt. Dieselbe Beobachtung machte auch Groth (63), während Wright (395) die Ursachen der Gerinnungshemmung in beiden Arten von Plasma als identisch ansieht. Das scheint nun aber nach den neueren Untersuchungen von Boggs (351) nicht zuzutreffen. Denn das Kinaseplasma gerinnt nicht bei Verdünnung mit Wasser, Neutralisieren mit Essigsäure oder Zusatz von Chlorcalcium. Es gerinnt aber auf Zusatz von Thrombin viel leichter als das Peptonplasma, während Thrombokinase es im Gegensatz zu Peptonplasma nur sehr schwer zum Gerinnen bringen kann. Endlich gibt Boggs noch in Bestätigung einer älteren Angabe von Wooldridge an, dass Kinaseplasma auf Zusatz von Peptonplasma gerinnen kann. Damit ist wohl der Nachweis dafür erbracht, dass das Kinaseplasma mit dem Peptonplasma nicht identisch ist. Es enthält nicht wie dieses ein Antithrombin, sondern möglicherweise eine Antikinese; jedoch sind die Einzelheiten hier noch zu wenig bekannt, als dass man jetzt schon etwas Abschliessendes sagen könnte.

Interessant ist, dass auch bei Injektion von Kinase, also Gewebssaft, eine gewisse Art von Immunität zu beobachten ist, wie aus den von Boggs bestätigten Angaben von Wooldridge hervorgeht. Injiziert man nämlich einem Kaniuchen rasch hintereinander steigende Mengen von Gewebssaft, so treten keine intravaskulären Thrombosen auf, selbst wenn man zum Schlusse das 10—20fache der Menge injiziert, die sonst sofort tödlich ist. Das Blut wird vielmehr nur vollständig ungerinnbar.

Es dürfte heute noch verfrüht sein, einen Erklärungsversuch der Ursachen der Gerinnungshemmung nach Injektion von Gewebssaft zu geben. Man kann noch nicht einmal sagen, ob der gerinnungshemmende Körper vom Organismus gebildet wird, wie beim Peptonplasma, oder aus dem Gewebssaft selbst entsteht; denn auch die Gewebe enthalten, wie aus den Versuchen von Lilienfeld (433), Conradi (358) und Dastre und Floresco (361) hervor-

leht, neben der Thrombokinase auch hitzebeständige, gerinnungshemmende Körper.

Wie aus diesen letzten Ausführungen und denen über das Peptonplasma sich ergibt, sind also die Erscheinungen der Einwirkung des Organismus auf die Gerinnungsfähigkeit des Blutes noch sehr wenig geklärt und offenbar ungeheim verwickelt. Das Blut steht sicher in engster Wechselwirkung zu den Parenchymatösen Organen, die unter gewissen Bedingungen durch Produktion und Abgabe gerinnungshemmender Substanzen die Gerinnbarkeit des Blutes beeinflussen. Ob es sich dabei immer um gleichwirkende Körper handelt oder ob sich Antikörper gegen die verschiedenen Vorstufen des Fibrinfermentes bilden können, ist noch nicht sicher zu sagen. Ebenso muss es noch gänzlich unaufgeklärt angesehen werden, ob und wie die Organe unter normalen Verhältnissen dazu beitragen den flüssigen Zustand des Blutes und seine Gerinnungsfähigkeit zu erhalten.

Im Anschluss an die Ausführungen über das Verhalten des Blutes nach Injektionen von Gewebssaft mag erwähnt werden, dass Halliburton und Pickering (372) ganz ähnliche Wirkungen durch Injektion von synthetischen, nach der Methode von Grimaux (369) gewonnenen Kolloiden erhielten. Diese Kolloide sind im wesentlichen Kondensationsprodukte verschiedener Amidosäuren und enthalten — dafür bürgt die ganze Art der Herstellung — sicherlich keine Thrombokinase. Trotzdem soll die Wirkung bei intravenöser Injektion ganz ähnlich der von Gewebssaft sein. Es treten also entweder intravaskuläre Gerinnungen auf oder es entsteht eine negative Phase der Gerinnung. Extravaskulär wirken diese Kolloide nach Pickering (384) nur gerinnungshemmend. Eine Erklärung dieser Erscheinungen fehlt noch vollkommen aus. Halliburton und Pickering geben an, dass nach Injektion dieser Körper, ebenso wie nach Einspritzung von Pepton oder Gewebssaft eine Leukopenie entsteht. Sie sind aber — gewiss mit Recht — nicht geneigt, die beobachteten Wirkungen auf eine Zerstörung der Leukocyten zu beziehen.

3. Über die direkt gerinnungshemmend wirkenden Körper.

(Hirudin, Schlangengift, Antithrombine des Blutes und der Gewebe.)

In dem Vorhergehenden sind die Körper besprochen worden, die zwar nicht selbst Antithrombine sind, aber im Organismus zur Entstehung gerinnungshemmender Körper Veranlassung geben. Im Gegensatz dazu kennt man eine Reihe von Substanzen, die in vivo und in vitro etwa in der gleichen Weise die Gerinnung verhindern. Es ist natürlich, dass der Mechanismus der Wirkung dieser Körper viel leichter klar gestellt werden kann als der der erstgenannten.

Der am längsten und besten gekannte Körper dieser Gruppe ist das Hirudin, der gerinnungshemmende Körper des Blutegels. Schon seit langer

Zeit war bekannt, dass die dreieckigen, vom medizinischen Blutegel gebissenen Wunden auffallend lange nachbluten. Man bezog das auf die Form der Wunde, bis Haykraft (324) im Jahre 1884 nachwies, dass die Blutegel einen gerinnungshemmenden Körper enthalten. Dieser Körper entstammt den Munddrüsen der Blutegel und findet sich dementsprechend nur im Vorderteil des Tieres. Geringe Wirkungen der Rumpfpattie können auf dem Darminhalt beigemengtes Hirudin bezogen werden. Haykraft charakterisierte das Hirudin (der Name stammt von Jakob und Franz (320)) als einen hitzebeständigen, wasserlöslichen Körper, der bei Injektion in den Organismus unverändert im Urin ausgeschieden wird. Wirksame Extrakte erhält man nach Dickinson (317) durch Trocknen der in Alkohol konservierten Blutegelköpfe. Die Köpfe werden dann gepulvert und mit Wasser mehrere Stunden extrahiert. Man nimmt zweckmässig 5—10 ccm Wasser für jeden Kopf.

Vielfach sind Versuche zur Reindarstellung des Hirudins gemacht worden. Die älteren Untersuchungen von Dickinson, Bock (300) u. a. haben jedoch zu keinen ganz befriedigenden Resultaten geführt; immerhin vermutet Dickinson schon, dass es sich um einen albumoseähnlichen Körper handelt. Erst in neuerer Zeit gelang es Franz (320) eine Methode der Reindarstellung des Hirudin auszuarbeiten, die jüngst von Bodong (301) noch weiter verbessert worden ist. Die Methode besteht im wesentlichen in Entfernung der Eiweisskörper des Blutegelextraktes durch Chloroformdämpfe und Hitze und nachfolgender Dialyse. Das nicht oder nur wenig dialysierende Hirudin entspricht in seinen Eigenschaften nach Franz einer sekundären Albumose.

Das Hirudin wirkt intra- wie extravaskulär gerinnungshemmend. Die Ursache dieser Gerinnungshemmung ist schon von Haykraft darin gesucht worden, dass Hirudin ein Antithrombin enthält, sich also mit dem Fibrinferment zu einer unwirksamen Verbindung vereinigt oder dieses zerstört. Diese Angabe ist von Dickinson bestätigt worden und es kann, wie die neueren Untersuchungen von Fuld und Spiro (195) und vom Verf. (326) ergeben, gar kein Zweifel darüber herrschen, dass das Hirudin eine gewisse Menge Fibrinferment neutralisieren kann, dass es ein annähernd quantitativ wirkendes Antithrombin enthält. 1 Tropfen Blutegelextrakt kann z. B. die Fermentwirkung von 10 Tropfen Blutserum aufheben, nicht aber die von 20 Tropfen. Nach Pekelharing (210) beruht aber die gerinnungshemmende Wirkung des Blutegelextraktes noch auf einem anderen Moment. Er verhindert nämlich den Austritt des Profermentes (d. h. der Thrombokinasen) aus den geformten Elementen. Vielleicht hängt das damit zusammen, dass der Blutegelextrakt die Fähigkeit hat, die geformten Elemente auffallend gut zu konservieren. Demgemäss lässt sich im Blutegelextraktplasma das durch Kälte fällbare Nukleoproteid, das Zymogen des Fibrinfermentes nicht nachweisen. Zerstört man aber die geformten Elemente in dem nicht gerinnenden Hirudinblut

durch Zusatz von Wasser, so tritt das Zymogen in das Plasma über und es erfolgt Gerinnung. Das Hirudinplasma dagegen gerinnt zum Unterschied vom Peptonplasma weder auf Zusatz von Essigsäure, noch auch bei Verdünnen mit Wasser. Eine Bindung der Kalksalze findet durch das Hirudin nicht statt. Übrigens kann die Eigenschaft des Hirudins die Thrombokinase zu fixieren nicht als ganz sichergestellt angesehen werden, da unter gewissen Bedingungen doch ein nukleoproteidhaltiger Niederschlag aus dem Hirudinplasma gefällt werden kann. Für die Frage der Hirudinwirkung ist das aber nur von sekundärer Bedeutung. Denn man kann die Eigenschaften des Hirudinplasma auch sehr gut erklären, wenn man annimmt, dass der Austritt der Thrombokinase in das Plasma und die Bildung von Fibrinferment doch in grösserem oder geringerem Umfange stattfindet, dass aber das gebildete Thrombin durch das Hirudin neutralisiert wird.

Das Verhalten des Hirudinplasma auf Zusatz von Thrombokinase ist vom Verf. (328) untersucht worden. Zuweilen gerinnt das Hirudinplasma schon auf Zusatz geringer Mengen von Gewebssaft sehr schnell, zuweilen bleibt es auf Zusatz sehr grosser Mengen dauernd flüssig. Es liegt das an der Menge des vorhandenen Hirudin. Ist nur wenig Hirudin vorhanden, so vermag die zugesetzte Thrombokinase mit dem Thrombogen soviel Ferment zu bilden, dass das Antithrombin vollständig neutralisiert wird. Ist dagegen viel Hirudin im Plasma, so kann sich selbst auf Zusatz reichlichster Mengen von Gewebssaft nicht genügend Thrombin bilden, um Gerinnung zu bewirken, da der Thrombogenvorrat im Plasma nicht unbegrenzt gross ist. Es ergibt sich hieraus, wie auch aus den Untersuchungen von Fuld und Spiro (195), deutlich, dass ein Neutralisationsverhältnis zwischen Thrombokinase und Hirudin nicht besteht. Das Hirudin neutralisiert, ebenso wie der Antikörper des Peptonplasma nur Thrombin, vielleicht auch noch Thrombogen. Trotz der gleichartigen Wirkung brauchen übrigens diese beiden Antithrombine chemisch nicht identisch zu sein, wie Delezenne (250) annimmt.

In neuester Zeit ist die Ansicht geäussert worden (Bodong [301]), dass durch das Hirudin das Fibrinogen verändert werde und die Ungerinnbarkeit des Hirudinplasma dadurch zu erklären sei. Dieser Auffassung stehen die übereinstimmenden Resultate aller früheren Untersucher entgegen.

Eine Immunität gegen die Wirkung des Blutegelextraktes konnte von Ledoux (325) nicht erzielt werden. Geringe Andeutungen einer erworbenen Immunität beobachtete dagegen Contejean (311) und in neuerer Zeit ist es Wendelstadt (345) gelungen, die Möglichkeit des Eintretens einer Immunität sicherzustellen, ja er konnte sogar einen Antikörper 3. Ordnung erzeugen.

Endlich mag noch erwähnt werden, dass nach Angaben von Bosc und Delezenne (303) das Hirudinblut sich durch eine ganz auffallende Resistenz gegen die Wirkung von Fäulnisregnern auszeichnet, was diese Forscher auf eine Abgabe von Alexinen aus den Leukocyten in das Plasma beziehen.

Dem Hirudin schliessen sich sehr eng in ihrer physiologischen Wirkung wahrscheinlich alle die gerinnungshemmenden Körper an, die sich bei anderen blutsaugenden Organismen vorfinden und für deren Ernährung sicher von grosser Bedeutung sind. Bekannt ist das Vorkommen solcher Körper bei der Zecke (*Ixodes ricinus*) (338) und dem *Anchylostomum caninum* (326). Ist wohl kaum daran zu zweifeln, dass die meisten Blutsauger mit Verletzungen versehen sind, die das Blut im Darmkanal flüssig erhalten.

Möglicherweise ist auch die Wirkung des salzsauren Histonvakuolins von Lilienfeld (433) mit der des Hirudins zu vergleichen. Über das Histonplasma liegen aber aus neuerer Zeit keine Untersuchungen vor; daher ein bestimmtes Urteil nicht abzugeben.

Bisher sind fast ausschliesslich gerinnungshemmende Körper besprochen worden, die als Antithrombine im engeren Sinne zu betrachten sind, die also das Fibrinferment und vielleicht auch das Thrombogen zu binden vermögen. In gewissen Schlangengiften findet sich dagegen ein Körper, der zweifellos als eine Antikinasin anzusehen ist.

Es ist schon eine sehr alte Erfahrung, dass das Blut von Tieren, die durch Schlangenbiss zugrunde gegangen sind, zuweilen ungerinnbar ist. Darauf weist schon Fontana (319) hin. Seine Beobachtungen wurden später von Brainard (304), Weir-Mitchell (346) und Halford (323) bestätigt. Die verschiedenen amerikanischen und australischen Schlangengifte untersucht. Diese Forscher machen darauf aufmerksam, dass Gerinnungshemmung nach Injektion von Schlangengift besonders dann zu beobachten ist, wenn das Gift Gelegenheit hat sich ausgiebig mit dem Blute zu mischen. Tiere, die unmittelbar nach der Injektion gestorben sind, zeigen dagegen häufig intensive vaskuläre Thrombosen.

Ausführlicher haben sich mit der vorliegenden Frage Heidenschild (66), Feoktistow (318), Martin (327), Stephens und Myers (343) und der Verf. (329) beschäftigt. Heidenschild, ein Schüler Alexander Schmidts, glaubte die Ungerinnbarkeit des Blutes nach Injektion der Gifte von *Naja* und *Crotalus* durch eine Veränderung des Protoplasma der Leukozyten erklären zu können. Er meint, dass das Protoplasma seine „Spaltbarkeit“ verliert, während das Blutplasma unverändert ist und die Fähigkeit hat, aus normalem Protoplasma Fibrinferment abzuspalten. Es gerinnt nämlich auf Zusatz von Lymphocyten oder Gewebssaft.

Sehr eingehend hat Martin (327) die Wirkung des Giftes einer australischen Schlange (*Pseudechis porphyraceus*) untersucht. Martin findet eine ausserordentlich weitgehende und merkwürdige Übereinstimmung zwischen der intravaskulären Wirkung des Giftes und der Wirkung der Gewebssäure. Bei starken Dosen beobachtet man ausgedehnte intravaskuläre Gerinnungen, während das noch flüssige Blut ungerinnbar ist. Schwache Dosen erzeugen nur die negative Phase. Das ungerinnbare Blut ähnelt in gewisser Beziehung

em Peptonblut, da es auf Zusatz von Fibrinferment, Gewebssaft, bei Verdünnen mit Wasser etc. gerinnt. In vitro hat das Gift einen etwas verzögernden Einfluss auf die Gerinnung. Es enthält selbst kein Nukleoalbumin (= Thrombokinasen), und Martin vermutet, dass die positive Phase durch Zerstörung geformter Elemente bedingt ist.

Für das Kobragift finden Stephens und Myers (343), dass es in vitro die Gerinnung des Blutes verhindert, und dass diese Hemmung durch vorherige Mischung des Giftes mit Calmetteschem Schlangennunserum aufgehoben wird.

Nach den Untersuchungen des Verf. (329) enthält das Kobragift eine Antikinasen. Die Wirkung des fertigen, im Serum vorhandenen Thrombins wird durch das Kobragift nicht erheblich behindert, wohl aber kann die Gerinnung des in Kobragift aufgefangenen Blutes vollständig aufgehoben werden. Es lässt sich zeigen, dass zwischen dem Kobragift und der Thrombokinasen quantitative Beziehungen bestehen. Zusatz reichlicher Mengen von Thrombokinasen kann die Gerinnungshemmung überwinden. Ob die Abgabe der Thrombokinasen seitens der geformten Elemente durch das Gift behindert wird, lässt sich bisher nicht sagen. Bei Injektion von Kobragift in den Kreislauf kommt nur die negative Phase zur Beobachtung. Intravaskuläre Thrombosen werden nicht gefunden, so dass kein Grund vorliegt, Bildung wirksamer Substanzen durch vitale Tätigkeit des Organismus ähnlich wie bei Peptoninjektionen anzunehmen. Die Ungerinnbarkeit des Blutes ist recht gut aus der im Kobragift vorhandenen Antikinasen zu erklären. Das durch Injektion von Kobragift gewonnene ungerinnbare Plasma nähert sich in seinen Eigenschaften viel mehr dem „Kinaseplasma“ als dem Peptonplasma. Es gerinnt leicht auf Zusatz von Thrombin, schwerer auf Zusatz von Gewebssaft und ist durch Verdünnen, Neutralisieren oder auf Zusatz von Chlorcalcium keineswegs konstant zum Gerinnen zu bringen. Diese Unterschiede gegenüber dem Peptonplasma erklären sich eben zum grössten Teil dadurch, dass im Peptonplasma ein Antithrombin, im Giftplasma und wahrscheinlich auch im Kinaseplasma dagegen eine Antikinasen sich findet.

Die abweichenden Resultate von Martin (327) rühren wahrscheinlich daher, dass nicht alle Schlangengifte in ihrer physiologischen Wirkung vollständig übereinstimmen. Es ist wohl möglich, dass die stärkere oder schwächere Hämolyse eine gewisse Rolle spielt. Phisalix (336) meint die Gerinnungshemmende Wirkung des Schlangengiftes zum Teil wenigstens auf Hämolyse und den Austritt gerinnungshemmender Substanzen aus den Erythrocyten beziehen zu dürfen. Da aber die Wirkung auch in künstlichen Gerinnungsgemischen bei Abwesenheit geformter Elemente deutlich vorhanden ist und auch im Kaninchenblut zutage tritt, wo Hämolyse nur in sehr geringem Umfange stattfindet, so kann diesem Erklärungsversuch keine grössere Bedeutung zugesprochen werden, besonders, da alles darauf hindeutet,

dass durch Zerstörung von Erythrocyten vornehmlich gerinnungsbefördernde Substanzen entstehen.

Das Schmidtsche Cytoglobin steht, wie dieser Forscher selbst schon vermutete, wahrscheinlich in der Art seiner Wirkung dem Kobragift nahe. Es enthält vermutlich auch eine Antikinese.

Endlich muss hier noch eine Gruppe von gerinnungshemmenden Substanzen besprochen werden, die wahrscheinlich eine grössere physiologische Bedeutung haben als alle vorhergehenden, über deren Vorkommen und Eigenschaften man aber bisher leider nur sehr wenig unterrichtet ist. Das sind die Antithrombine der Gewebe und des Blutes.

Schon Alexander Schmidt (54) hat die Anwesenheit gerinnungshemmender Körper für die Erhaltung des flüssigen Zustandes des Blutes als notwendig bezeichnet. Er vermochte aber nicht den Beweis für die Anwesenheit des Cytoglobins im zirkulierenden Blute zu erbringen. Doch machte bereits sein Schüler v. z. Mühlen (80) die Erfahrung, dass man das sogen. „Kinaseplasma“ durch länger dauernde Dialyse und nachträglichen Zusatz von Kochsalz zum Gerinnen bringen kann. Auch fand Schmidt selbst, dass es gelingt durch Dialyse dem Blutserum Substanzen zu entziehen, welche die Aktivierung des Metathrombins durch Alkali behindern. Diese Angaben sind von Fuld (194) und dem Verf. (208) bestätigt worden. Die Anwesenheit gerinnungshemmender Körper im zirkulierenden Blute war also nach Schmidt mindestens sehr wahrscheinlich.

Conradi (358) gelang es in autolysierten Gewebssäften einen gerinnungshemmenden Körper zu finden. Bei der antiseptischen Autolyse nimmt der Gehalt an Thrombokinese in den Gewebssäften sehr schnell ab, und sie zeigen bald extravaskulär deutlich gerinnungshemmende Eigenschaften. Am stärksten wirksam sind die Verdauungsflüssigkeiten von Lymphdrüsen, Ovarien und Hefezellen. Der Antikörper ist hitzebeständig, dialysiert und wird durch Alkohol gefällt. Der Nachweis dieses Antikörpers im Blute ist Conradi nicht gelungen. Auch bildet sich bei der Autolyse des Blutes kein hitzebeständiges Antithrombin.

Durch Vorbehandlung von Meerschweinchen mit Kaninchenserum erhielten Bordet und Gengou (302) einen relativ hitzebeständigen, allerdings nur ziemlich schwach wirkenden Antikörper, der imstande war die koagulierende Wirkung von Kaninchenserum auf Gansplasma abzuschwächen oder aufzuheben. Der Antikörper wirkte nur gegen die gerinnungsbeschleunigenden Substanzen im Kaninchenserum, woraus gewisse Anhaltspunkte für die Spezifität der Thrombine abgeleitet wurden. Jedoch ist zur Klärung dieser Frage die gewählte Versuchsanordnung nicht sehr beweisend. Es kann sich bei diesem Antikörper ganz wohl um eine Antikinese handeln. Anhaltspunkte für die Anwesenheit von Antithrombinen im zirkulierenden normalen Blut werden von Bordet und Gengou (302) nicht beigebracht.

Dagegen machte der Verf. (207) einige Beobachtungen, die für die Existenz solcher Körper zu sprechen scheinen. Das Oxalat- und Fluoridplasma gerinnt, wie schon früheren Beobachtern aufgefallen war, auf Zusatz von Serum auffallend schwer. Man hatte das auf die gerinnungshemmende Wirkung der Oxalate bezogen, die aber, wie der Verf. zeigt, nicht im Entferntesten dazu ausreicht, die schwere Gerinnbarkeit dieser Plasmata zu erklären. Man muss also die Anwesenheit gerinnungshemmender Körper annehmen, die annähernd quantitativ gegen das Thrombin wirken. Auch die Oxalat- und Fluoridplasma nach Zusatz geringer Fermentmengen häufig beobachteten partiellen, nicht weiter fortschreitenden Gerinnungen, wie sie sich ganz ähnlich auch im Peptonplasma finden, sprechen für die Existenz von Antithrombinen. Es liegt natürlich sehr nahe anzunehmen, dass diese Antithrombine sich nicht nur im extravaskulären Plasma, sondern auch im zirkulierenden Blute vorfinden.

Die Untersuchungen von Fuld (194), Loeb (436) und Muraschew (209) haben weitere Anhaltspunkte für das Vorhandensein eines Antithrombins im Gansplasma ergeben, so dass wohl kaum daran gezweifelt werden kann, dass normales Plasma, auch das ohne jeden Zusatz gewonnene Gansplasma, gerinnungshemmende Körper enthält. Aus den Gefässendothelien scheinen diese Körper nicht zu stammen; Loeb konnte aus Endothelien keinen gerinnungshemmenden Körper gewinnen, sondern nur Thrombokinese.

Über die Eigenschaften dieser gerinnungshemmenden Körper kann vorerst noch nichts Abschliessendes gesagt werden, da die Kenntnis derselben noch nicht weit genug vorgeschritten ist.

Falls sich also wirklich, wie es sehr wahrscheinlich ist, Antithrombine bereits im zirkulierenden Blute finden, wäre für das Verständnis des flüssigen Zustandes des Blutes viel gewonnen. Allerdings muss man zugeben, dass man sich die Erhaltung dieses Zustandes auch ohne die Anwesenheit von Antithrombinen vorstellen kann; denn nach den Untersuchungen von Bordet und Gengou (185) entsteht aus den im Plasma vorhandenen Vorstufen des Thrombins dieses selbst mit grösserer Geschwindigkeit nur bei Anwesenheit auflösbarer Fremdkörper, die im Gefässsystem fehlen. Man könnte also ganz wohl annehmen, dass trotz Anwesenheit des Thrombogens und geringer Mengen von Thrombokinese im Blutplasma während des Kreislaufes doch kein Thrombin gebildet wird.

Gegen die Anwesenheit des Antithrombins im zirkulierenden Blute scheint die Tatsache zu sprechen, dass das ungerinnbare Phosphorblut keinen Antikörper enthält, wie Loeb gefunden hat. Jedoch ist die ganze chemische Beschaffenheit des Phosphorblutes, dem auch andere Antifermente zu fehlen scheinen, so wenig der Norm entsprechend, dass man Beobachtungen an diesem Plasma nicht wohl wird heranziehen können.

Tabelle über gerinnungs-

Art der gerinnungs- hemmenden Körper	Art der Wirkung	Neutralisations- verhältnis	Chemische Eigen- schaften
1. Antikörper des Blut- egelextraktes = Hirudin	Antithrombin	Neutralisiert quanti- tativ Fibrinferment, wirkt nicht gegen die Kinase	Ist hitzebeständig, durch Alkohol fällbar, was- serlöslich, dialysiert nicht
2. Antikörper des Pep- tonplasmas (nach demselben Prinzip sollen auch wirken: Krebsmuskelsaft, Aalserum)	Antithrombin	Neutralisiert wahr- scheinlich quantitativ Fibrinferment, wirkt nicht gegen die Kinase	In Lösung nicht hitze- beständig (?), wohl aber im trockenen Zustande. Dialysiert nicht
3. Antikörper des nor- malen (zirkulieren- den) Blutes	Antithrombin	Neutralisiert geringe Mengen Fibrinfer- ment	Fällt wahrscheinlich mit den Globulinen aus Dialysiert (?)
4. Antikörper, der durch Autolyse entsteht (Conradi)	Antithrombin (wahrscheinlich)	Unbekannt	Hitzebeständig, durch Alkohol fällbar, dia- lysiert
5. Salzsäures Histon aus der Thymusdrüse (Lilienfeld)	?	Soll durch Nuklein neu- tralisiert werden	—
6. Antikörper von Bor- det u. Gengou	Wahrscheinlich Antikinase	Neutralisiert wahr- scheinlich quantitativ Thrombokinese	Nicht hitzebeständig, nicht dialysierbar
7. Cytoglobin von Al. Schmidt	Antikinase	Neutralisiert wahr- scheinlich quantitativ Thrombokinese, da- gegen nicht Fibrin- ferment	Dialysiert, durch Alko- hol koaguliert, was- serlöslich
8. Antikörper des Ko- bragiftes	Antikinase	Neutralisiert Kinase, da- gegen nicht Fibrin- ferment. Wird durch Schlangensimmunse- rum neutralisiert	Unbekannt
9. Antikörper, erzeugt durch Injektion von Kinase (Gewebsaft)	Wahrscheinlich Antikinase	Neutralisiert Kinase, nicht Fibrinferment	Unbekannt

hemmende Substanzen.

Spezifität	Wirkung in vitro und in vivo. Immunität.	Das ungerinnbare Plasma gerinnt:	Das ungerinnbare Plasma enthält: 1. Thrombogen, 2. Thrombokinasen
Wirkt scheinbar unspezifisch gegen die Fibrin-fermente aller Tiere	Wirkt in vitro und in vivo gleich In vivo Immunität beobachtet	Auf Zusatz von Fibrinferment stets, zuweilen auf Zusatz von Kinase (schwaches Extraktplasma). Bei Abkühlung kein Nukleoproteidniederschlag	Thrombogen + Thrombokinasen?
Genauere Angaben fehlen, jedenfalls keine ausgesprochene Spezifität	Entsteht durch eine vitale Reaktion des Organismus (Leber) nach Injektion von Pepton. Immunität sehr ausgesprochen	Auf Zusatz von Fibrinferment in genügender Menge, sehr schnell auf Zusatz von Gewebssaft, destill. Wasser, Neutralisation, Ca-Zusatz. Bei Abkühlung Nukleoproteidniederschlag	Thrombogen + Thrombokinasen +
Unbekannt	Findet sich wahrscheinlich im zirkulierenden Plasma, in vitro geprüft	Im Oxalat-, Fluorid- und Gansplasma nachgewiesen	—
Unbekannt	In vitro gerinnungshemmend, erzeugt in vivo eine positive Phase der Gerinnung	—	—
Unbekannt	Wirkt in vitro und vivo gerinnungshemmend	Auf Zusatz von Nuklein, nicht auf Zusatz von Thrombin. Nicht mit Wasser, Essigsäure, CO ₂ , CaCl ₂	?
Ausgesprochene Spezifität	In vitro geprüft. Immunisatorisch durch Injektion eines fremden Serums erzeugt	Im Gansplasma bewirkt ein auf 58° erhitztes Normalserum Gerinnung, ein Immunserum nicht	—
Unbekannt	In vitro stark wirksam, in vivo geringe Verzögerung der Gerinnung	Gerinnt auf Zusatz von Fibrinferment und zymoplastischen Substanzen	—
Nicht genauer untersucht, jedenfalls nicht ausgesprochen	Wirkt in vitro und vivo gleich	Gerinnt auf Zusatz von Fibrinferment, Kinase, zuweilen mit destill. Wasser, CaCl ₂ , Essigsäure	Thrombogen + Thrombokinasen wahrscheinlich
Unbekannt, die Kinasen sind relativ spezifisch (Loeb, Muraschew)	Durch Injektion von Gewebssaft erzeugt, entsteht durch eine vitale Reaktion des Organismus	Gerinnt auf Zusatz von Ferment schnell, schlechter auf Zusatz von Kinase. Gerinnt zusammen mit Peptonplasma	Thrombogen + Thrombokinasen?

Aus den im vorstehenden Kapitel mitgeteilten Untersuchungen über gerinnungshemmende Körper geht wohl deutlich hervor, dass man sich hier noch in den Anfangsstadien der Erkenntnis befindet. Es muss als höchst wahrscheinlich bezeichnet werden, dass gerinnungshemmende Körper auch bei der normalen Blutgerinnung eine viel grössere Rolle spielen, als man bisher anzunehmen geneigt war, und dass sich manche, bisher unerklärliche Beobachtungen, besonders Schwankungen der Gerinnungszeiten usw. auf die Anwesenheit solcher Körper werden zurückführen lassen.

Die vorhergehende Tabelle gibt die Art und Wirkungsweise verschiedener gerinnungshemmender Körper wieder. (Sie ist einer Arbeit des Verf. (329) entnommen.)

VII. Gerinnungsbefördernde Substanzen.

(Kalk, Gelatine.)

Während die Anzahl der Körper, welche die Blutgerinnung hemmen und verzögern, sehr gross ist, sind leider bisher nur sehr wenig Substanzen bekannt, die die Gerinnung des Blutes begünstigen, ohne bei ihrer Anwendung im zirkulierenden Blute Thrombosen zu erzeugen. Speziell dem Arzte stehen bisher nur wenige Mittel zu Gebote die Gerinnungsfähigkeit des Blutes zu erhöhen, was bei manchen Krankheiten, besonders der Hämophilie und den hämorrhagischen Diathesen, bei Leukämie und Aneurysmen, sehr erwünscht wäre. Die intravenöse Anwendung der Thrombokinase ist für diese Zwecke natürlich ganz ausgeschlossen; denn entweder erzeugt man dadurch intravaskuläre Thrombosen oder man erreicht gerade das Gegenteil des Gewollten, d. h. das Blut wird ganz ungerinnbar. Die lokale Anwendung der Thrombokinase zur Blutstillung wäre theoretisch gut begründet; leider ist es aber bisher nicht gelungen, stark wirksame, aseptische und haltbare Lösungen dieses Körpers herzustellen. Von der lokalen Anwendung des Fibrinfermentes kann man sich wegen der Schwäche der zur Verfügung stehenden Lösungen nicht viel versprechen.

Dagegen liegen einige günstige Erfahrungen über die innerliche Anwendung der Kalksalze zur Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes vor. Wright (177) hat zuerst den Gebrauch von Calciumchlorid empfohlen, und in der Tat kann es nach den Beobachtungen von Boggs (351) nicht zweifelhaft sein, dass die innerliche Darreichung von Calciumchlorid oder besser von milchsaurem Kalk die Gerinnungszeit abkürzt, und zwar sowohl bei Darreichung per os, als auch bei intravenöser Applikation. Die Ausschläge sind aber, besonders bei der Anwendung per os, nicht sehr erheblich. Wie man theoretisch die Wirkung der Kalksalze erklären soll, lässt sich nicht sicher sagen. Zum Teil mag die Wirkung darauf bezogen werden, dass

durch Vermehrung der Ca-Ionen im Blute der Vorgang der Entstehung und Wirkung des Fibrinfermentes beschleunigt wird. Man muss dann voraussetzen, dass im Blute normalerweise nicht das für die Gerinnung erforderliche Optimum an Kalksalzen sich findet.

Viel grössere Verbreitung hat in ärztlichen Kreisen die Anwendung von Gelatineinjektionen zur Beförderung der Blutgerinnung gefunden. Der umfangreichen, besonders klinischen Literatur nach sollte man meinen, dass die experimentellen Grundlagen der Methode vollständig geklärt und die klinischen Resultate übereinstimmend sind. In der Tat gibt es aber nun auf dem ganzen Gebiete der Gerinnungslehre keine Frage, über die die Ansichten auch heute noch weiter auseinandergehen, als gerade die Frage der Gelatinewirkung; man ist nicht in der Lage zu sagen, worauf die Beschleunigung der Gerinnung durch Gelatine beruht, ja viele Forscher sind sogar nicht einmal davon überzeugt, dass überhaupt eine Verkürzung der Gerinnungszeit erzielt wird.

Nach v. Boltenstern (352) ist die Gelatine wenigstens als lokales Hämostyptikum schon in früherer Zeit vielfach benutzt worden. Das Mittel war aber wieder in Vergessenheit geraten, als im Jahre 1895 und 1896 Dastre und Floresco (360) die gerinnungsbefördernde Eigenschaft der Gelatine bei intravenöser Anwendung entdeckten. Etwa zu derselben Zeit empfahl auch Carnot (356) die Gelatine als lokales Hämostyptikum. Dastre und Floresco fanden bei Gelegenheit von Versuchen über Veränderung der Gelatine im Kreislauf eine stark gerinnungsbeschleunigende Wirkung nach der Injektion. Sie injizieren 15 kg schweren Hunden 80—400 ccm 8proz. Gelatinelösung intravenös und finden, dass das Blut danach zuweilen schon in 10 Sekunden gerinnt, auch wenn es bei 38° gehalten wird und von einer einfachen Erstarrung der Gelatine durch Kälte nicht die Rede sein kann. Auch in vitro hat die Gelatine einen gerinnungsbeschleunigenden Einfluss, doch ist er nicht sehr erheblich. Die gerinnungshemmende Wirkung des Thromboplastons kann durch nachfolgende Injektion geringer Dosen von Gelatine (0,4 g pro kg) aufgehoben werden. Lancereaux und Paulesco (374) bestätigen ein wenig später, dass die gerinnungsbeschleunigende Wirkung nicht nur bei intravenöser, sondern auch bei subkutaner Applikation der Gelatine deutlich zutage tritt.

Es ist natürlich, dass eine so wichtige Entdeckung sofort begierig aufgegriffen wurde. Von klinischer Seite sind über die Erfolge der subkutanen Gelatineanwendung bei Blutungen sehr zahlreiche und im ganzen günstige Urteile abgegeben worden. Um so auffallender muss es erscheinen, dass die experimentellen Nachprüfungen der Versuche von Dastre und Floresco zu weit auseinandergehenden Angaben geführt haben. Camus und Gley (355) sind geneigt, die Resultate von Dastre und Floresco auf den Säuregehalt der Gelatine zu beziehen und leugnen überhaupt die günstige Wir-

kung subkutaner oder intraperitonealer Gelatineinjektionen. Negativ sind auch im allgemeinen die Resultate von Tovölgyi (390), Mariani (377), Sackur¹⁾, Steensma (389). Ja Brat (353) findet sogar, dass das Gluton ebenso wie Pepton die Blutgerinnung aufhebt oder doch verlangsamt. Der Kalkgehalt der Gelatine, der bis 1% und mehr betragen kann, wird von Zibell (397) und Gley und Richard (368) in neuerer Zeit zur Erklärung der von ihnen beobachteten geringen Beschleunigung der Gerinnung herangezogen. Boggs (351) kommt bei der Nachprüfung der Angaben von Dastre und Floresco nicht zu einheitlichen Ergebnissen. In einer Reihe von Versuchen findet er bei subkutaner und intravenöser Injektion von Gelatine beim Kaninchen eine deutliche, ausserhalb der Fehlergrenzen liegende Verkürzung der Gerinnungszeit, die von 6 auf $\frac{1}{2}$ —1 Minute heruntergeht. Diese Verkürzung dauert mehrere Tage lang an. Andere Versuche, die unter gleichen Bedingungen angestellt werden, fallen dagegen vollständig negativ aus.

Auch die Arbeiten der Untersucher, die eine Wirkung der Gelatine feststellen und sie zu erklären versuchen, führen nicht zu ganz einheitlichen Resultaten. So kommt Gebele (366) auf Grund klinischer und experimenteller Erfahrungen zu der Ansicht, dass die Gelatine erst dann gerinnungsbefördernd zu wirken vermag, wenn der Organismus bereits viel Blut verloren hat, etwa $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ seiner Blutmenge. Es wächst dann zwar die Gerinnungstendenz des Blutes, wie man aus den Arbeiten von Arloing (398) u. a. weiss, aus unbekannten Gründen von selbst oft sehr erheblich; jedoch vermögen Gelatineinjektionen die Gerinnungszeit noch weiter zu verkürzen, während sie ohne vorhergegangene Blutverluste wirkungslos sind. Dagegen sieht Moll (381) die gerinnungshemmende Wirkung der Gelatine weniger in einer Verkürzung der Gerinnungszeit, als vielmehr darin, dass nach Gelatineinjektionen eine Leukocytose und eine Vermehrung des Fibrinogens im zirkulierenden Blute eintritt, die nach der Methode von Reye (150) festgestellt wird. Die blutstillende Wirkung der Gelatine wäre danach im wesentlichen auf eine Vermehrung des ausgeschiedenen Fibrins und grössere Festigkeit des Thrombus zu beziehen, während eine Verkürzung der Gerinnungszeit nicht notwendig mit einer Vermehrung des Fibrinogens einherzugehen braucht, wie Dastre (95) hervorhebt.

Kürzlich hat Kaposi (373) die Untersuchungen über die Gelatinewirkungen einer beachtenswerten Kritik unterzogen und durch eigene Versuche die Ansicht vertreten, dass der Gelatine doch wohl eine gerinnungsbefördernde Wirkung zukommen müsse. Er findet, dass Gelatineinjektionen bei Tieren, deren Blut durch Hirudin ungerinnbar gemacht ist, die Gerinnungsfähigkeit wieder herstellen können. Ferner macht er darauf aufmerksam, dass die

¹⁾ Mitteilungen aus den Grenzgebieten 8, 188.

Agglutination der Blutkörperchen, die schon Sackur (l. c.) erwähnt und die auf Zusatz von Gelatine und anderen Kolloiden eintritt, auch wohl imstande sein dürfte, durch Verlegung kleinerer Gefässlumina zur Stillung von Blutungen beizutragen. Übrigens ist eine Aufhebung der Hirudinwirkung durch Gelatine schon früher von Steensma (389) und Boggs (351) vergebens angestrebt worden. Kaposi meint auf Grund seiner Versuche die Lehre von der gerinnungsbefördernden Wirkung der Gelatine vertreten zu dürfen und vermutet, dass die Gelatine durch Vermehrung resp. Beschleunigung der Fermentproduktion wirkt.

Wichtiger als diese Resultate scheint dem Verf. die Kritik früherer Versuche zu sein, die Kaposi gibt. Die widersprechenden Resultate früherer Untersucher erklären sich zum Teil aus den verschiedenen, zu den Versuchen benutzten Gelatinesorten. So ist z. B. das Gluton von Brat (353) eine Gelatose, und man weiss schon seit den Untersuchungen von Arthus und Huber (218), dass Gelatosen ähnlich wie Albumosen gerinnungshemmend wirken. Auch die Mercksche flüssige sterilisierte Gelatine ist reich an Gelatosen und für diese Versuche wenig geeignet. Nur zur lokalen Anwendung sind diese, bei gewöhnlicher Temperatur flüssigen Gelatinesorten zu empfehlen, da die lokale Wirkung der Gelatine wahrscheinlich in erster Linie durch die Konglutination der Blutkörperchen bedingt ist, subkutan soll man aber Gelatine geben, die bei gewöhnlicher Temperatur fest ist. In Zukunft ist also in allen Versuchen über die Wirkung der Gelatine diesem Punkte mehr Beachtung zu schenken.

Eine andere Fehlerquelle liegt in der Bestimmung der Gerinnungszeit. Je nach den verwendeten Methoden schwanken die Angaben der Autoren schon über die normale Gerinnungszeit des Blutes ganz erheblich. Das muss natürlich manche Schwierigkeiten bei der Beurteilung der Gelatinewirkung bedingen.

Die Erörterungen von Kaposi beseitigen leider nur einen Teil der vorhandenen Widersprüche; denn Boggs hat in seinen Versuchen die verschiedensten Arten von Gelatine ohne Erfolg benutzt. Auch die zweiellos vorhandenen Fehler in der Bestimmung der Gerinnungszeit reichen nicht aus, die entgegengesetzten Resultate der Autoren zu erklären. Wie Boggs (351), der den Apparat von Brodie-Russel (404) benutzte, und Türker (460) angeben, gelingt es bei guter Einübung einer Methode, bei Beachtung der Temperaturdifferenzen und einiger anderer Punkte sehr gut übereinstimmende Zahlen für die Gerinnungszeiten zu erhalten, wodurch grössere Fehler ausgeschlossen sind. Und nur grössere Differenzen der Gerinnungszeit können für die Entscheidung der hier vorliegenden Frage herangezogen werden.

Es geht also aus dem bisher Besprochenen hervor, dass die ganze Lehre von der Gelatinewirkung mehr wie jedes andere Gebiet der Blutgerinnung

dringend einer genauen experimentellen Bearbeitung bedarf. Es ist zunächst festzustellen, ob die Gelatine überhaupt in vitro oder in vivo bei normalem Individuen oder unter gewissen experimentellen Bedingungen die Gerinnung beschleunigen kann. Erst wenn diese Grundfrage erledigt ist, wird man versuchen dürfen, sich über die Ursachen dieser Erscheinung Rechenschaft zu geben.

Zum Schluss sei noch bemerkt, dass von Landau¹⁾ jüngst ein gerinnungsbeförderndes „Stagnin“ hergestellt worden ist. Es wird durch Autolyse von Milzgewebe gewonnen, müsste also das von Conradi (358) entdeckte Antithrombin, das sich bei der Autolyse bildet, enthalten. Nähere Erfahrungen über die Art der Wirkung des Stagnin stehen aus.

VIII. Bemerkungen über morphologische Veränderungen der Gerinnung.

Es liegt nicht in der Absicht des Verf. die ganze, sehr umfangreiche Literatur über die Morphologie der Gerinnung auch nur zu berühren. Es würde doch würde das vorliegende Referat nicht vollständig sein, wenn nicht wenigstens einige Punkte, die auch für die Chemie der Gerinnung von Bedeutung sind, hervorgehoben würden.

Es zweifelt wohl heute niemand mehr daran, dass die korpuskulären Elemente sich an der Blutgerinnung in irgend einer Weise beteiligen. Wooldridges (554), der die Anwesenheit aller zur Gerinnung notwendigen Faktoren schon im zirkulierenden Blute voraussetzt, hat nie grössere Verbreitung gefunden und erklärt sich nur daraus, dass Wooldridge mit dem Peptonplasma gearbeitet hatte, das dem normalen zirkulierenden Plasma durchaus nicht entspricht. Alle Beobachtungen widersprechen vielmehr mit Sicherheit darauf hin, dass eine Beteiligung der geformten Elemente bei der Gerinnung erforderlich ist. Man denke nur an die Verhältnisse, wie sie sich im Gansplasma finden, an die Gerinnung im sedimentierten Pferdeplasma, wo sich das erste Gerinnsel in und oberhalb der Schicht der geformten Elemente bildet, und an andere Beobachtungen, die sich gegen die Annahme einer Beteiligung geformter Elemente kaum erklären lassen.

Aber es fragt sich dann noch immer, was die geformten Elemente dem Plasma abgeben und welche geformten Elemente vornehmlich ausschliesslich dabei beteiligt sind. Über beide Fragen haben chemische zum Teil auch morphologische Untersuchungen Aufschluss gegeben, so dass man mit einem gewissen Grade von Wahrscheinlichkeit Antwort geben kann.

Dass sich im zirkulierenden Plasma von den zur Gerinnung notwendigen Substanzen bereits Fibrinogen und Kalksalze sicher vorfinden, ist oben

¹⁾ Berliner klin. Wochenschrift. 1904. Nr. 22.

zeigt worden, ebenso, dass das Fibrinferment im zirkulierenden Plasma fehlt. Man wird also die Bedeutung der geformten Elemente vornehmlich in der Abgabe der einen oder beider Vorstufen des Fibrinfermentes sehen müssen, wenn man sich überhaupt auf den Boden der früher entwickelten Lehre von der fermentativen Natur des Gerinnungsvorganges stellt, die bis jetzt mit den Tatsachen am besten in Einklang steht. Dass die Thrombokinese aus den geformten Elementen stammt, kann wohl kaum bezweifelt werden; denn es gibt, wie früher gezeigt wurde, Plasmaarten (z. B. das Gansplasma, das Fluoridplasma), die in der Tat keine Thrombokinese in nachweisbarer Menge enthalten und deswegen flüssig bleiben. Schwieriger ist die Frage nach der Präexistenz des Thrombogens im zirkulierenden Blute zu entscheiden. Es ist aber, wie oben erwähnt wurde, bisher kein zwingender Grund vorhanden, an der Präexistenz dieses Körpers zu zweifeln, da alle Plasmata, sie mögen gewonnen sein wie sie wollen, Thrombogen enthalten. Die vom Verf. (480) früher behauptete Entstehung des Thrombogens aus den Blutplättchen bedarf aus schon erörterten Gründen der Nachprüfung. Man wird vorläufig berechtigt sein, anzunehmen, dass sich Thrombogen schon im zirkulierenden Plasma vorfindet, mag es nun ursprünglich aus geformten Elementen des Blutes stammen oder in bestimmten Organen gebildet werden. Die Rolle der geformten Elemente besteht also in der Abgabe der Thrombokinese in das Plasma.

Zur Beantwortung der Frage, welche geformten Elemente vornehmlich oder ausschliesslich an der Gerinnung beteiligt sind, muss man etwas weiter ausholen und auf die älteren Arbeiten von Alexander Schmidt und Mantegazza (140) zurückgehen. Beide vertraten die Ansicht, dass die Leukocyten die wichtigste Rolle bei der Gerinnung spielen und Schmidt konnte bereits den Satz aussprechen, dass das Fibrinferment resp. die zymoplastischen Substanzen aus den Leukocyten stammen und durch den extravaskulären Zerfall dieser Zellen frei werden.

Beide Sätze sind angegriffen worden. Besonders können sich viele Autoren nicht davon überzeugen, dass ein Zerfall der Leukocyten der Gerinnung vorher oder parallel geht. Diese Frage ist auch heute noch nicht entschieden; im allgemeinen neigt man aber auf Grund der Arbeiten von Dastre (461, 462), Arthus (181), Rüchel und Spitta (483) und Bayon (458), trotz des energischen Widerspruches Krügers (79) der Ansicht zu, dass weder bei der normalen Blutgerinnung ein Zerfall der Leukocyten stattfindet, noch auch die Abnahme der Leukocyten im Peptonblute auf einen Untergang dieser Elemente zu beziehen ist. Die ganze Frage vom Zerfall der Leukocyten hat aber, wie dem Verf. scheint und wie es auch Alexander Schmidt gelegentlich geäußert hat, nicht die prinzipielle Bedeutung, die ihr von einigen Seiten zugeschrieben worden ist. Denn die Behauptung, dass die Bildung des Fibrinfermentes von einer Tätigkeit der Leukocyten

abhängt, wird durch die Negierung eines Zerfalls dieser Elemente nicht berührt; denn es ist immer noch die Möglichkeit gegeben, eine Sekretion von wirksamen Substanzen ohne grob anatomischen Zerfall anzunehmen.

Aber ist es überhaupt sicher gestellt, dass die Leukocyten bei der Gerinnung die ihnen von den meisten Untersuchern zugeschriebene wichtige Rolle spielen? Vor der Entdeckung der Blutplättchen konnte man die Beteiligung der Leukocyten an der Gerinnung in der Tat als bewiesen ansehen. Denn viele Beobachtungen, wie z. B. der Beginn der Gerinnung in der Leukocyten- oder Leukocytenschicht des sedimentierten abgekühlten Pferdeblutes liessen sich nicht anders erklären. Aber auch nach Entdeckung der Blutplättchen wird man die Möglichkeit der Beteiligung der Leukocyten an der Gerinnung nicht leugnen können: Das Gansplasma, in dem bisher keine Plättchen gefunden werden konnten, gerinnt häufig auch ohne Zusatz von Gewebssaft spontan und die Gerinnung beginnt auch hier bei vorhergegangener Sedimentierung in der Leukocyten- oder Leukocytenschicht, die zuweilen als flaches, tellerartiges Gerinnsel herausgehoben werden kann, während das darüber stehende Plasma, wie die darunter befindliche Blutkörperchenschicht, noch völlig flüssig sind. Nicht beweisender sind vielleicht die Beobachtungen bei der Gerinnung der Lymphe, die häufig ausser weissen Blutkörperchen keine anderen geformten Elemente enthält; speziell konnten von Löwit (478), Mosen (481) u. a. keine Blutplättchen in der Lymphe nachgewiesen werden.

Es kann daher wohl nicht bezweifelt werden, dass Gerinnung in Flüssigkeiten zustande kommen kann, die nur Leukocyten und keine anderen geformten Elemente enthalten.

In diesem Sinne sprechen auch die interessanten Beobachtungen über die Blutgerinnung bei niederen Tieren, die man den Untersuchungen von Griesbach (466, 467), Botazzi (403), Ducceschi (416) und besonders Loeb (434–437) verdankt. Es zerfällt nämlich bei gewissen Crustaceen (Limulus) der Vorgang der Blutgerinnung in zwei Phasen: die erste Phase besteht in Veränderungen an den leukocytenähnlichen Amöbocyten des Blutes, die bei Berührung mit Fremdkörpern Pseudopodien ausstrecken und zu einem dichten Filzwerk verschmelzen (Plasmoschise). Die zweite Phase entspricht dagegen offenbar mehr der Gerinnung bei den Wirbeltieren. Es bildet sich ein Gerinnsel, das offenbar durch Ausscheidung eines fibrinähnlichen Körpers aus dem Plasma bedingt ist. Vielleicht ist diese zweite Phase der Gerinnung durch ein Ferment bedingt. Sie zeigt auch darin eine gewisse Übereinstimmung mit der Gerinnung bei höheren Tieren, dass sie durch kalkfällende Substanzen aufgehoben werden kann, während die erste Phase, die Aggregation der Amöbocyten, nach den Untersuchungen von Loeb auch in der Abwesenheit der durch Oxalat fällbaren Kalksalze sich findet.

Man wird natürlich in der Übertragung der bei Wirbellosen gemachten Beobachtungen auf das Blut der Wirbeltiere sehr vorsichtig sein müssen.

Gewisse Analogieschlüsse werden aber um so eher berechtigt sein, als auch bei Wirbeltieren nach den Untersuchungen von Ducceschi (416) und Loeb die erste Phase des Gerinnungsvorganges der Wirbellosen nicht vollständig fehlt. Es kommt nämlich im Wirbeltierblut kurz vor der Gerinnung zur Bildung schon makroskopisch sichtbarer, dem Gefässe anhaftender sagoähnlicher Körnchen, die vornehmlich aus Blutplättchen und zum geringeren Teile aus Leukocyten bestehen. Der eigentliche Gerinnungsvorgang braucht sich nicht notwendig an diese Agglutination anzuschliessen; vielmehr kann dieselbe auch stattfinden, wenn man die Gerinnung selbst durch geeignete Massnahmen, wie z. B. Verdünnung mit Kochsalzlösung, verhindert. Dieser Vorgang kann, wie Loeb bemerkt, zur Erklärung der fibrinarmen Blutplättchenthromben herangezogen werden.

Wenn also auch die Agglutination der Blutplättchen keineswegs immer von der Gerinnung begleitet zu sein braucht, so weist diese Beobachtung doch vielleicht auf eine Beteiligung dieser Elemente hin, die um so wahrscheinlicher ist, als früher gezeigt wurde, dass auch die Blutplättchen, wie alle anderen protoplasmatischen Gebilde, Thrombokinasen enthalten. Es fragt sich also, welchen Elementen man bei dem gewöhnlichen Vorgang der Blutgerinnung die Hauptrolle zuschreiben soll, den Leukocyten oder den Blutplättchen. Die Frage nach der Genese der Blutplättchen soll hier ganz vernachlässigt werden, da sie für die hier zu treffende Entscheidung von geringer Bedeutung ist.

Dem Verf. scheint, dass doch die meisten Beobachtungen für die grössere Bedeutung der Blutplättchen bei der Gerinnung des Säugetierblutes sprechen. Zunächst ist es wohl unzweifelhaft sichergestellt, dass die Blutplättchen bei der Gerinnung zugrunde gehen und überhaupt im Gegensatz zu den Leukocyten sehr labile Elemente sind. Ist dieser Untergang der Plättchen nun die Ursache der Gerinnung oder eine Folge derselben? Man wird jedenfalls die erste Möglichkeit nicht ohne weiteres als wahrscheinlich bezeichnen dürfen; denn im Oxalatplasma findet sich sowohl Thrombogen als Thrombokinasen, obwohl die Blutplättchen recht gut erhalten zu sein scheinen. Es ist also jedenfalls nicht bewiesen, dass ein Zerfall der Plättchen bei der Gerinnung eine notwendige Vorbedingung für die Entstehung des Fermentes ist.

Die mikroskopische Untersuchung lehrt, dass die Blutplättchen besonders häufig sogen. Gerinnungszentren darstellen, d. h. Punkte, von denen die sich bildenden Fibrinfäden ausgehen. Aber auch diese Beobachtung ist nicht sehr beweiskräftig; denn Bordet und Gengou (185) fanden, dass in dem zellfreien Plasma, welches durch Zentrifugieren von Blut in paraffinierten Gläsern gewonnen wird, jeder hineingebrachte Fremdkörper ein solches Gerinnungszentrum darstellen kann.

Auch die Beobachtungen über die Zahl der Blutplättchen und die Gerinnungszeit, die von Pratt (482) gemacht worden sind, ergeben keine Anhaltspunkte für einen Zusammenhang beider Erscheinungen. Allerdings muss man erwähnen, dass in gewissen pathologischen Zuständen verlangsamte Gerinnung und verminderte Plättchenzahl zusammen vorkommen, wie der Verf. einmal beobachten konnte (480).

Andere Beobachtungen sprechen mehr für die grössere Bedeutung der Plättchen: Dazu gehört die schon früher hervorgehobene Tatsache, dass nur die plättchenhaltigen Körperflüssigkeiten schnell ohne Beimengung von Gewebssaft gerinnen, während Gansplasma und Lymphe sich durch sehr langsame Gerinnung auszeichnen. Man wird die langsame Gerinnung der Lymphe nicht auf deren Armut an Fibrinogen beziehen dürfen, da auch fibrinarme Flüssigkeiten bei reichlichem Fermentzusatz nach Dastre (96) schnell gerinnen.

Für eine grössere Bedeutung der Plättchen spricht auch der zuerst von Bizzozero gemachte Versuch, das Blut „plättchenfrei“ zu machen. Das geschieht durch zahlreiche Aderlässe und Wiedereinspritzung des geschlagenen Blutes. Das jetzt zirkulierende Blut enthält fast keine Plättchen und gerinnt nur sehr langsam; es enthält also noch etwas Fibrinogen. Der Verf. kann die langsame Gerinnung dieses Blutes bestätigen. Ob diese Erscheinung aber mit Sicherheit auf die Verminderung der Plättchen bezogen werden kann, ist mindestens zweifelhaft, da die Versuchsbedingungen doch recht kompliziert sind.

Viel beweisender erscheint die Versuchsanordnung Bürkers (460): Bürker fängt einen Blutstropfen auf einem Paraffinblock auf. Es findet natürlich keine Gerinnung statt; dagegen tritt allmählich eine Sedimentierung ein, die spezifisch leichteren Blutplättchen sammeln sich im oberen Teile des Tropfens an. Berührt man dessen Kuppe mit einem Deckglase, so hat man, wie die mikroskopische Untersuchung zeigt, fast ausschliesslich Blutplättchen als geformte Elemente in dem Plasma. Die Gerinnung tritt dann sehr schnell ein.

Auch die Angaben von Wooldridge (454) über das A-Fibrinogen, das in Form von plättchenähnlichen Körnern aus dem Plasma ausfällt und für die Gerinnung sehr wichtig ist, lässt sich für die Bedeutung der Blutplättchen heranziehen.

Ein sicherer Beweis dafür, dass bei der normalen Gerinnung des Säugetierblutes die Blutplättchen und nicht die Leukocyten als Fermentbildner die wichtigste Rolle spielen, steht also noch aus. Immerhin ist es aber sehr wahrscheinlich. Dagegen kann es als bewiesen angesehen werden, dass die Leukocyten sich auch an der Gerinnung beteiligen, da in Flüssigkeiten, die nur Leukocyten enthalten, eine wenn auch langsamere Gerinnung erfolgt.

Für eine Beteiligung der Erythrocyten liegen sichere Beweise nicht vor. Allerdings enthält das Stroma der Erythrocyten, wie Verf. (208) fand, Thrombokinase. Ob aber die Erythrocyten bei der normalen Gerinnung eine wichtige Rolle spielen, ist zweifelhaft. Jedenfalls liegt die Notwendigkeit dieser Annahme nur dann vor, wenn man mit Arnold und seiner Schule (11) die Blutplättchen in der Hauptsache von den Erythrocyten ableitet.

Man sieht aus dieser kurzen Zusammenstellung, dass die moderne Theorie der Gerinnung nicht nur die zahlreichen Widersprüche in dem chemischen Teil der Gerinnungslehre in befriedigender Weise aufklärt, sondern auch geeignet ist, manche scharfe Divergenz zu beseitigen, die sich aus den morphologischen Untersuchungen ergibt. Nicht ein geformtes Element ist ausschliesslich für die Gerinnung von Bedeutung. Es darf nicht mehr heissen Leukocyten oder Blutplättchen; denn beide Zellarten können sich als Fermentbildner an der Gerinnung beteiligen.

Zum Schluss möge noch einmal ganz kurz die heutige Anschauung über die Gerinnung zusammengefasst werden.

Im Plasma des zirkulierenden Blutes findet sich Fibrinogen, Kalksalze und wahrscheinlich auch Thrombogen und eine beschränkte Menge von gerinnungshemmenden Körpern, von Antithrombinen. Die geformten Elemente, Blutplättchen und Leukocyten, enthalten Thrombokinase. Durch den auch im zirkulierenden Blute fortwährend stattfindenden Zerfall geformter Elemente gelangt wahrscheinlich auch Thrombokinase dauernd in geringer Menge ins Plasma. Diese Menge ist aber entweder so klein, dass die vorhandenen Antithrombine hinreichen, das entstehende Ferment unwirksam zu machen oder aber die Thrombokinase kann sich nicht mit den Kalksalzen und dem Thrombogen zu Thrombin verbinden, weil benetzbare Fremdkörper fehlen. Beide Möglichkeiten sind denkbar. Entsteht irgendwo eine Verletzung der Gefässwand, wodurch diese auf die Stufe eines benetzbaren Fremdkörpers herabsinkt, so findet an dieser Stelle zunächst eine Agglutination der Plättchen (und Leukocyten) statt, die zunächst noch nicht zur eigentlichen Gerinnung zu führen braucht, wenn nämlich die Läsion nur geringfügig ist.

In welcher Weise und inwieweit die Gerinnungsfähigkeit des Blutes durch die von ihm durchströmten Organe beeinflusst wird, lässt sich auch nicht einmal vermutungsweise sagen. Dass aber die parenchymatösen Organe auch zur Erhaltung des flüssigen Zustandes und vielleicht auch der Gerinnungsfähigkeit des Blutes beitragen, ist durch die Beobachtung der Peptozymwirkung und anderer Tatsachen als wahrscheinlich anzusehen.

Verlässt das Blut die Gefässe, so kommt es in den meisten Fällen mit benetzbaren Fremdkörpern in Berührung, sei es den Geweben, sei es andern Flächen. Es entsteht zunächst wieder eine Agglutination der Plättchen und eines Teiles der Leukocyten. Aber der Reiz des Fremdkörpers wirkt weiter fort und führt zu einer massenhaften Abgabe von Thrombokinase in das

Plasma. Tritt das Blut mit zerstörten Geweben, etwa einer Wundfläche, in Berührung, so braucht die Thrombokinese nicht ausschliesslich aus den geformten Elementen des Blutes zu stammen. Sie kann dann zum Teil aus den zertrümmerten Zellen selbst hervorgehen, und die Gerinnung erfolgt dann um so schneller. Das spielt wahrscheinlich bei der spontanen Gerinnung des Vogelblutes nach Verletzungen eine erhebliche Rolle.

Die in das Plasma übergetretene Thrombokinese aktiviert nun bei Anwesenheit der Kalksalze das im Plasma vorhandene Thrombogen. Begünstigt wird dieser Vorgang durch die Anwesenheit von Fremdkörpern, durch mechanische Einwirkungen usw. Es bildet sich Fibrinferment in solcher Menge, dass die vorhandenen Hemmungskörper nicht mehr hinreichen, die Wirkung des Fermentes aufzuheben. Es wird aber bei der normalen Gerinnung immer nur ein Teil des Thrombogens in Thrombin übergeführt. Das gebildete Thrombin beginnt das Fibrinogen umzuwandeln, wobei zunächst wahrscheinlich ein flüssiges Zwischenprodukt und dann erst fester Faserstoff entsteht. Noch während die Fermentproduktion weitergeht, finden sich schon die ersten Anzeichen der Gerinnung; dann hört aber die Fermententwicklung schnell auf, entweder weil der Vorrat an Thrombokinese erschöpft ist, oder aber weil die hemmenden Momente wieder in Wirksamkeit treten oder sich ebenfalls verstärken. Der grosse, bei der Gerinnung entstandene Fermentvorrat verschwindet bis auf einen geringen Rest sehr schnell wieder, und es findet sich im Serum nur relativ wenig Thrombin. Ein Teil des Fermentes, das dem entstandenen Gerinnsel sehr fest anhaftet, wird mit diesem entfernt, der grösste Teil geht aber sehr bald in eine unwirksame Modifikation des Fibrinfermentes, das Metathrombin über. Das abgepresste Blutserum enthält also wirksames Thrombin in geringer Menge, Thrombogen in reichlicher Menge neben einem grossen Vorrat an Metathrombin. Ausserdem finden sich im Serum wahrscheinlich gerinnungshemmende Körper und Thrombokinese, die sich vielleicht das Gleichgewicht halten.

Diese hier gegebenen Anschauungen sollen natürlich nichts Definitives darstellen. Sie entsprechen aber am besten den bekannten Tatsachen, wenn man der Erklärung die herrschende Anschauung von der fermentativen Natur der Gerinnung zugrunde legt.

VII.

Die physiologisch wahrnehmbaren Energiewanderungen.

Von

H. Zwaardemaker, Utrecht.

L i t e r a t u r.

1. J. P. Nuël, Les fonctions spatiales, objectivantes, localisantes des organes des sens, envisagées à un point de vue exclusivement physiologique. Arch. int. de Physiol. 1, 214. 1904.
2. O. Lodge, On the identity of energy. Philosophical Magazine (5) 19, 482. Heaviside Philosophical Transactions 188 A, 425. 1892. F. Auerbach, Zeitschr. f. französische Sprache und Lit. 16, 119.
3. P. Duhem, L'évolution de la mécanique. Oliviers Revue gén. des sciences. 14, 124 et sequ. 1903.
4. G. Mie, Entwurf einer allgemeinen Theorie der Energieübertragung. Wiener Sitzungsber. 107, Abt. 2a. 1178. 1898.
5. W. Ostwald, Studien zur Energetik. Sächs. Ber. 1892. S. 271. 1892. S. 211.
6. Derselbe, Vorlesungen über Naturphilosophie. 2. Aufl. Leipzig 1902.
7. J. W. Gibbs, Thermodynamische Studien. Übersetzt von W. Ostwald. Leipzig 1892.
8. G. Helm, Die Energetik nach ihrer geschichtlichen Entwicklung. Leipzig 1898.
9. W. Meyerhoffer, Der Energieinhalt und seine Rolle in Chemie und Physik. Zeitschr. f. physik. Chemie. 7, 544. 1891.
10. H. W. Bakhuis Roozeboom, Die heterogenen Gleichgewichte vom Standpunkte der Phasenlehre. Braunschweig 1901. 1, 21.
11. L. Boltzmann, Ein Wort der Mathematik an die Energetik. Wiedemanns Ann. N. F. 57, 39.
12. J. H. van t'Hoff, Vorlesungen. 1, 3.
13. H. Zwaardemaker, Proc. k. Acad. Amsterdam 25. Juni 1904, p. 147. On artificial and natural nerve-stimulation and the quantity of energy involved.
14. K. Angström, Energy in the visible spectrum of the Hefner Standard. The Physical Review. 17, 302.
15. G. Gryns und A. K. Noyons, Über die absolute Empfindlichkeit des Auges für Licht. Archiv f. (Anat. u.) Physiologie. 1905. S. 25.
16. J. von Kries in W. Nagels Handbuch der Physiologie des Menschen. 3, 186. 1904.
17. J. W. Langelaan, Proc. K. Acad. Amsterdam 29. März 1902.
18. Fabry, C. R. de l'Acad. des Sciences de Paris. 7. Dez. 1903.

19. J. P. Morat et M. Doyon, *Traité de Physiologie*. 2, 248.
20. M. Egger, De la sensibilité osseuse. *Journal de physiologie et de pathologie générale* 1849. p. 511. (Man vergleiche A. Rydel und W. Seiffer, *Unters. über das Vibrationsgefühl etc.* *Archiv f. Psychiatrie u. Nervenkrankh.* Bd. 37. H. 2 und G. Marinesco, *Recherches sur la sensibilité vibratoire*. *La Presse méd.* Nr. 65. 1904.)
21. L. Mader, *Wiener Sitzungsber.* 109, 3. Abt., 37 et sequ.
22. M. Frey, *Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. Sinnesorgane*. 28, 9 und 33, 355.
23. A. Iwanoff, *Ibid.* 31, 267.
24. H. Zwaardemaker und F. H. Quix, *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 1901. 2, 1374. 1902. 417 und *Archiv f. Physiol.* 1902. [Suppl. S. 367.
25. M. Wien, *Physik. Zeitschr.* 4, 69 und *Pflügers Arch.* 97, 1. 1903.
26. H. Zwaardemaker, On the relative sensitiveness of the human ear for tones of different pitch, measured by means of organ pipes. *Proc. K. Acad. Amsterdam* 25. Febr. 1905.
27. A. G. Webster in *Boltzmanns Festschrift*. 1904. S. 372.
28. O. Rosenbach, *Zeitschr. f. Psych. u. Physiol. d. Sinnesorgane*. 33, 81.
29. B. Hammer, *Ibid.* 37, 372.
30. E. ter Knile, *Pflügers Archiv*. 79, 146. 1900.
31. W. Altberg, *Ann. d. Physik u. Chemie* (4) 2, 405. 1903.
32. Lord Rayleigh, On the pressure of vibration. *Phil. Magazine* (6) 3, 339. 1902.
33. P. Bonnier, *L'Audition*, *Bibl. int. de psych. expér.* Paris 1901.
34. A. Lucae, Über Geräusche. *Archiv f. (Anat. u.) Physiol.* 1904. S. 396.
35. H. Zwaardemaker, Over het physiol. oorsuizen. *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 1, 1905.
36. H. Erdmann, *Zeitschr. f. angew. Chemie*. 1900. S. 103.
37. N. Vaschide et van Melle, *C. R. de l'Acad. des Sciences*. 129, 1285.
38. S. Passy, *Revue scientifique* 8 et 15 Mai 1897.
39. V. Grazzi, 4. ital. Kongress f. Oto-laryng. Rom. Okt. 1899.
40. H. Zwaardemaker, Over olfactorische Energie. *Onderz. Physiol. Lab. Utrecht* 4, 232 u. Inhalt (wo ein Zahlenerratum).
41. J. B. Haycraft, *Brain* 1888. p. 166.
42. H. Rupe, *B. d. D. Chem. Ges.* 33, 3401.
43. M. von Frey, *Unters. über die Sinnesfunktionen der menschlichen Haut*. *Sächs. Anz.* 23, III, 175. 1896.
44. M. v. Frey und F. Kiesow, Über die Funktion der Tastkörperchen. *Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. Sinnesorgane*. 20, 126. 1899.
45. J. L. Hoorweg, Über die Erregung der Nerven. *Pflügers Archiv*. 82, 399. 1900.
46. E. Veress, Beiträge zur Kenntnis der Topographie der Wärme-Empfindlichkeit. *Pflügers Archiv*. 89, 1. 1902. (Wo auch über Wärmeschmerz gehandelt wird.)
47. A. Masje, Untersuchungen über die Wärmestrahlung des menschl. Körpers. *Virchow's Archiv*. 107, 17. 1887.
48. T. Thunberg, Undersökningar öfver de köld-, värme- och smärtperceptierande nervens relativa djupläge i huden samt öfver köldnervändernes förhållande till värmetmedel. *Uppsala Univers. Arsskrift. Med. I.* 1900.
49. Haycraft, *Taste Brain*. 10, 145. 1887.
50. Corin, *Action des acides sur le goût*. *Arch. de biol.* 8, 121. 1888.
51. Sternberg, *Archiv f. Physiol.* 1898. S. 451, 1903. S. 113. *Zeitschr. f. Psych. u. Physiol. d. Sinnesorgane*. 20, 385. 1899.
52. Höber und Kiesow, Über den Geschmack von Salzen und Laugen. *Zeitschr. f. physiol. Chemie*. 27, 601. 1898.
53. Kahlenberg, *Bull. of the University of Wisconsin*. 1898. p. 25.
54. J. L. Hoorweg, Über die elektrische Erregung der Muskeln. *Pflügers Archiv*. 113. 1904.
55. J. K. A. Wertheim-Salomonsen, Die Effektgrösse als Funktion der Reizgrösse. *Pflügers Archiv*. 100, 455. 1903.

6. G. Weiss, Sur la possibilité de rendre comparables entre eux les appareils servant à l'excitation électrique. Arch. italiennes de biologie. 35, 413. 1901.
 7. J. K. A. Wertheim-Salomonsen und G. J. Schönte. Psychooptische Untersuchungen. I. Pflügers Archiv. 105, 389. 1904.

N.B. Ausserdem sind gelegentliche literarische Belege in den Noten am Fuss der Seite angeführt.

§ 1. Einführung.

Die physiologischen Systeme sind keine geschlossenen. Sie berühren sich allseitig mit der Aussenwelt und stehen in fortwährendem Energiewechsel mit dieser. Wo beide aneinander stossen, existiert die Gelegenheit zu Energieübertragung, die für uns unmittelbar¹⁾ wahrnehmbar wird, wenn die Stromlinien teilweise ihren Weg durch geeignete Sinnesorgane nehmen. Es können sich dann entweder Reaktionen ergeben, welche sich ausschliesslich in Reflexbetätigtigkeit äussern, oder es kann gleichzeitig mit dem materiellen Prozess der Nervenirregung ein psychischer Parallelprozess einsetzen, der uns bewusst wird.

Sowohl Reflexe als die, die Empfindungen begleitenden, Erregungen finden ihren ersten Anstoss in den von den Stromlinien durchströmten Sinnesorganen, mit anderen Worten an Stellen, wo Individuum und Aussenwelt sich berühren. Wenn wir dennoch die Ursache der Energiewanderungen nach aussen verlegen, so ist dies kein physiologischer, sondern ein psychologischer Akt²⁾. Am ehesten und am leichtesten ist dies bei den Lichtwirkungen verstanden worden. Aber in gleicher Strenge gilt es für jede andere Erregung unserer Sinne. In Wirklichkeit handelt es sich immer um eine Nahewirkung, die nur erfahrungsgemäss und mit Hilfe psychischer Überlegungen mit anderen, in der Ferne vorher stattgefundenen, physikalischen Erscheinungen in Verbindung gesetzt wird.

Der Begriff der Energieübertragung war anfangs ein rein mathematischer, aus den Formeln hervorgehender: an der Stelle A schwindet eine gewisse Energiemenge, während an der Stelle B genau die gleiche Menge Energie entsteht (korrelative Vorgänge). Viel später hat sich daran die Idee eines wirklichen Überganges geknüpft. Lodge gab ihr einen prägnanten Ausdruck, indem er sagte: „The route of the energy may be discussed with the same certainty that its existence was continuous as would be felt in discussing the route of some lost luggage which was turned up at a distant station in however battered and transformed a condition“ (2).

¹⁾ d. h. ohne physikalische Apparate.

²⁾ Nuël, Nr. 1, S. 235. La projection visuelle radiare est ainsi envisagée comme épiphénomène psychique de photo-réactions nervenses. Lorsque la physiologie aura déterminé la phase de la photo-cinèse, qui est accompagnée de ce épiphénomène psychique — question à peine entamée — sa tâche sera remplie.

Dennoch wäre es verfehlt, sich die Übertragung als das Analogon Stoffwanderung vorzustellen. Vielmehr gilt hierfür das treffliche Bild, Auerbach einmal vorschwebte, wenn er eine anschauliche Vorstellung Fortpflanzung des Schalles geben wollte¹⁾: „Man denke sich eine Reihe Personen, die je einige Meter von einander entfernt Gegenstände, die Werfen nicht vertragen, von Mann zu Mann befördern sollen. Jede Person wird dann sich abwechselnd zum Hinter- und Vordermann beugen, um den Gegenstand in Empfang zu nehmen resp. abzuliefern; durch die, man sagen kann, schwingende Bewegung der Personen kommt also die schreitende Bewegung des Gegenstandes zustande. Beim Schalle sind schwingenden Körper die Luftteilchen, das Fortgepflanzte ist die kinetische Energie (lebendige Kraft)“²⁾.

Von der Energie selber, welche in einer solchen Weise befördert werden kann, kann man als etwas selbständiges sich keine anschauliche Vorstellung bilden. Der Energie an sich kommt keine andere Eigenschaft zu, als ihre augenblicklich vorhandene Menge. Eine plastische Darstellung der Energie geben zu wollen, wäre denn auch grundsätzlich verfehlt, und ebenso wenig hat an ihr etwas Mystisches. Wunderbar erscheint nur die ungemein wechselnde Form, die sie während ihrer Wirkung annehmen kann. Bei der Benützung geeigneter Masseinheiten sind diese Wirkungen zwar zahlengemäss äquivalent, aber verschieden in ihrer Form und es ist Sitte, die Energie nach den Wirkungen, die sie ausübt oder ausüben kann, in mehrere Energiearten zu unterscheiden. Wir sind daher auch berechtigt, die Energiewirkungen, welche unserem Körper stattfinden, ebenfalls in verschiedene Formen einzuteilen; sei es auch, dass die Energie in abstracto formlos ist.

Wo Körper und Aussenwelt sich berühren, existiert die Möglichkeit einer Energieauswechselung. Ob eine solche stattfindet, hängt vom Erfordernisse gewisser Bedingungen ab, die festzustellen erwünscht ist. Wir haben dabei zu unterscheiden zwischen:

1. dem Gleichgewicht,
2. dem stationären Zustande,
3. den veränderlichen Zuständen.

Das Gleichgewicht.

Wenn zwischen irgend einem System und der Aussenwelt, für Energie derselben Art oder für miteinander kompensierend verknüpften Energiearten

¹⁾ Auerbach, Zeitschr. f. franz. Sprache u. Lit. 16, 119.

²⁾ Wenn man wie gewöhnlich ziemlich grosse Distanzen zwischen den Molekeln annimmt, ja sogar voraussetzt, dass sie sich beim sogenannten Zusammenstoes nie wirklich berühren werden, hat man das von Auerbach gegebene Bild noch durch ein die Zwischenräume erfüllendes Medium vervollständigt zu denken. Lodge (2) bemerkt hierüber: „What B, C, L are, I do not presume to say; but of course one supposes them to be successively in different positions of the perfectly continuous space-filling medium Aether“.

Gleichgewicht besteht, so ist, mit einer sogleich zu erörternden Beschränkung, für die betreffenden Energiearten jede Möglichkeit der Übertragung ausgeschlossen. Die Konstatierung eines solchen partiellen Gleichgewichts ist also gleichbedeutend mit der Negation jedes Geschehen, in welchen diese Energieart oder Energiearten eine Rolle spielen könnten. Im allgemeinen werden die Bedingungen eines solchen Gleichgewichts mit den Bedingungen eines physikalischen oder chemischen Gleichgewichts zusammenfallen, deren Erörterung jedoch hier unterbleiben und in bezug auf welche, ebenso als in bezug auf das sogenannte bewegliche Gleichgewicht, nach den Nummern 5, 6 (S. 247), 7 (S. 107) der Literaturliste hingewiesen werden muss. Nur sei daran ausdrücklich erinnert, dass Gleichgewicht nicht identisch ist mit Ruhe. Nach der kinetischen Wärmetheorie führen die Moleküle und Atome rege Bewegungen aus, die sich statistisch genau messen und verfolgen lassen, und an deren wirklichen Existenz kaum gezweifelt werden kann. Auch eine Anzahl hypothetischer zyklischer Bewegungen der kleinsten Teilchen stören das physikalische Gleichgewicht nicht (Duhems „La toupie qui dort“ gibt uns davon ein einfaches und klares Beispiel). In ganz berechtigter Analogie hiermit würde also irgend eine gleichmässige oder vollkommen periodische Bewegung in unserem Körper keineswegs, anderen Systemen gegenüber, als eine notwendige Störung des Gleichgewichts anzusehen sein. Normaliter regelmässige, periodische Funktionen, wie Atmung und Blutkreislauf, sind daher auch während eines physiologischen Gleichgewichts zulässig.

Was das tatsächliche Vorkommen eines Gleichgewichts zwischen Körper und Umgebung angeht, so ist es zunächst klar, dass ein vollständiges Gleichgewicht von vornherein ausgeschlossen ist, wegen des kontinuierlichen Wärmestroms, der unseren Organismus immerfort verlässt. Sogar in tiefster Nacht, bei völliger Stille, bei gänzlicher Einhüllung in schlechte Wärmeleiter, kann kein Augenblick von einem vollständigen Gleichgewicht die Rede sein. Nicht nur physikalisch, sondern auch physiologisch nimmt die Wärme eine Sonderstellung ein. Beim poikilothermen Tiere wird dies nicht anders sein, im Grunde weil das Leben nie ohne eine gewisse Dissipation der Energie vor sich gehen kann. Aber auch das partielle Gleichgewicht ereignet sich selten, man kennt es fast nur für den Druck.

Während der Ruhe des Körpers herrscht überall an der Oberfläche der gleiche Luftdruck, der noch dazu als nahezu konstant angenommen werden darf. Infolgedessen wird auf die Haut an allen Stellen eine gleiche Druckkraft ausgeübt, welcher die elastischen Gegenkräfte der Haut in jedem Augenblicke genau gewachsen sind. Nur die tieferen Luftwege machen eine Ausnahme. Hier bringen die rhythmischen Atemzüge periodische Druckänderungen zustande, die bei der Absenz geeigneter Sinnesorgane nicht zum Bewusstsein kommen. Man würde sich aber irren, wenn man glaubte, dass diese periodischen Schwankungen keine Reaktionen hervorriefen. Die ab-

wechselnd den Lungen zugeführte und abgenommene Deformationen ist offenbar die Ursache jenes Reflexes, dem allgemein die Hering-Breuer'sche Selbststeuerung der Atmung zugeschrieben wird. Aber an allen übrigen Stellen herrscht hinsichtlich des Drucks vollkommenes Gleichgewicht; es findet keine Energieübertragung statt, und in Übereinstimmung hiermit fehlt die Empfindung eines Drucks.

Der stationäre Zustand.

Der stationäre Zustand wird von Ostwald (Vorlesungen, S. 271) definiert als ein Energiewechsel mit konstanter Geschwindigkeit. Der Ausdruck ist selbstverständlich bildlich gemeint, denn obgleich der Energiestrom eine Vektorgrösse ist, kommt ihm doch keine Geschwindigkeit im gewöhnlichen Sinne zu (Mie, S. 1114). Aber nichts steht im Wege, um die Energieabteilung als Funktion der Zeit darzustellen, und dann zeigt sich, dass die Wahrnehmbarkeit, d. h. das Auftreten der Reaktionen, mit oder ohne Parallelismus zum Prozess sich mit besonderer Deutlichkeit geltend macht bei einer gewissen Raschheit der Zu- und Abflüsse der Energie an einem bestimmten Orte. Diese Raschheit selber ist erstens von dem Potentialgefälle, zweitens von der Grösse (7, S. 69) passiven Widerstande bedingt, welchen physiologische Systeme im Wege darbieten.

Unterscheidet man wieder die überhaupt möglichen stationären Zustände nach den Energiearten, die in kontinuierlicher Strömung begriffen sind, so begegnet man keinem interessanteren als dem bereits kurz angedeuteten, welcher von dem unseren Körper verlassenden Wärmestrom hervorgerufen wird. Die mit ihm fortwährend in Wanderung verkehrende Energiemenge ist eine bedeutende. Nach Atwaters sorgfältigen Bestimmungen verlässt unser Körper bei Ruhe pro Stunde und pro \square -Meter Oberfläche im Mittel 45 kg Kalorien oder pro Sekunde und pro \square cm, bedeckt und unbedeckt zusammengetragene Körperteile durcheinander genommen, 0,00125 g Kalorie, d. h. 53 Erg $\times 10^3$.

Nennt man die von Augenblick zu Augenblick stattfindende Änderung des Energiebestandes — dE , die kurze Zeitspanne, in welcher sie sich abspielt, dt , so ergibt sich als die Stärke des Energiestromes (Mie, S. 1178),

den stationären Zustand kennzeichnet, im Mittel $-\frac{dE}{dt} = -53 \times 10^3$.

dennoch ist eine derartige Strömung, vorausgesetzt, dass sie vollkommen gleichmässig bleibt, nicht wahrnehmbar. Nicht dass keine Umstände denkbar wären, unter welchen ein stationärer Wärmeverlust aus dem Körper empfunden werden könnte — bei sehr grosser Kälte friert man fortwährend ab und ebenso wird man bei anhaltender Hitze von einem anhaltenden Wärmefühl geplagt¹⁾ — aber unter gewöhnlichen Verhältnissen, auf welche

¹⁾ Fechner, Elemente der Psychophysik. 1, 201.

Die Stromstärke $-\frac{dE}{dt} = -53 \times 10^3$ bezieht, wird die Zimmertemperatur weder als kalt noch als warm betrachtet. Es treten keine vasomotorischen Erscheinungen, keine Änderung der Schweissabsonderung auf. Kurz, weder Reflexe noch Empfindungen machen den fortwährenden Wärmeverlust bemerkbar. Erst durch eine grössere oder geringere Zu- resp. Abnahme dieses Wertes $-\frac{dE}{dt}$ entsteht, auch bei andauernder Strömung, eine vermehrte Empfindung, es sei denn, dass der bei dieser Gelegenheit zustande kommende, langsame Verlust oder die allmähliche Aufspeicherung eines Wärmeverorrates selber als Reiz wirkt (Webersche Theorie) oder dass die dadurch sekundär erniedrigte oder erhöhte Temperatur, einem stabilen Nullpunkt gegenüber, einen Reiz abgibt (Heringsche Theorie).

Die veränderlichen Zustände.

Gleichgewicht und stationäre Zustände sind jedoch Ausnahmefälle. Meistens wird weder das eine, noch das andere zutreffen, sondern es werden sehr wechselnde und sehr ungleichmässige Strömungen der Energie bilden, aus dem Körper der Aussenwelt zu oder umgekehrt. Die Richtung, in welcher diese Wanderungen stattfinden, ihre Verteilung und ihre Änderung in der Zeit werden bestimmt durch die Verteilung und die Änderungen gewisser Faktoren der Energie, die wir jetzt etwas näher betrachten wollen.

An sich liegt in einer Zerlegung einer Energiemenge in Faktoren nichts hypothetisches. Als mathematische Operation ist sie immer erlaubt und sie kann für die weitere Behandlung gewisse Vorteile liefern, zumal wenn es sich um die im Organismus so häufigen Kreisprozesse handelt. Man kann dann einen von zwei Faktoren so wählen, dass er als Divisor benützt werden (auf umkehrbarem Wege) aufgenommene Wärmemenge integrierbar macht. Clausius hat die Temperatur als solchen Divisor angenommen und den andern Faktor die Entropie genannt. Das Produkt ST stellt dann die aufgenommene Energiemenge der Wärme dar, T = absolute Temperatur, S = Entropie.)

Man hat später alle möglichen Energiearten in Faktoren zerlegt. Als erster hat Gibbs diesen Schritt gewagt, als er in seiner berühmten, erst vergessenen, später durch van der Waals ans Licht gezogenen, Verhandlung in den Proc. Connect. Acad. die Potentiale der chemischen Energie aufstellte $\mu = \frac{d\xi}{dm}$. ($\xi = E - TS + p\nu$, m = Masse des Stoffes, dessen Potential μ ist, p. 76, 111 etc.) Obgleich ein vollkommen abstrakter Begriff, insoweit es einer mathematisch-physikalischen Grösse gilt, welche sich vorläufig nicht direkt messen lässt und in welcher man sich nur schwer eine Vorstellung bilden kann, ist er die Grundlage geworden, darauf sich der stolze Bau der Phasenlehre stützt, deren Bedeutung auch für die Physiologie nicht hoch genug veranschlagt werden kann. In Nachfolge von Gibbs hat man, nicht nur für die chemische Energie, sondern auch für alle anderen Energiearten, Potentiale angenommen (Helm, Ostwald, Meyerhoffer). Da man später jedoch den Namen Potential (man denke sich an die zwei thermo-dynamische Potentiale Duhems) für die ξ -Funktion selber eingebracht hat, will Helm lieber den Namen vermeiden und die Gibbsschen Potentiale, chemische Intensitäten nennen. Jedenfalls soll jede Unsicherheit in der Nomenklatur vermieden werden, was jedoch auch zu erreichen wäre, wenn man, wie Kohnstamm¹⁾ neuerdings vor schlägt, den klassischen Brauch beibehält. Er nennt, und nicht allein aus Pietät,

¹⁾ K. Akad. Amsterdam. Zittingsverslag 22. April 1905, p. 802.

$$\mu = \frac{d\zeta}{dm} = \text{thermodynamisches Potential}$$

$$\zeta = E - TS + p\nu = \zeta - \text{Funktion.}$$

Wie aus der Gibbsschen Formel $\mu = \frac{d\zeta}{dm}$, die auch $d\zeta = \mu \cdot dm$ geschrieben werden kann, hervorgeht, ist die Masse der andere Faktor der chemischen Energie. Nach Ostwald jedoch ist damit nicht die Masse selber gemeint, sondern eine mit ihr proportionale Grösse, deren Proportionalitätsfaktor wechselt mit dem, was man die Natur der Stoffe nennt (Verbindungsgewicht, 5, S. 218).

Namentlich unter Ostwalds Einfluss ist es nun bald zur Zerlegung der übrigen Energiearten gekommen. Für jene der elektrischen Energie lag dieselbe vor der Hand. Beim geladenen Kondensator ist die Spannung der Ladung der Intensitätsfaktor, die Ladungsmenge der Quantitätsfaktor. Beim elektrischen Strom ist die elektromotorische Kraft die Intensität, die Stromstärke der Quantitätsfaktor. Dies braucht uns jedoch nicht weiter zu beschäftigen, weil Übertragungen elektrischer Energie für uns in keiner Weise unmittelbar wahrnehmbar sind und ich die künstlichen Reizungen hier vorläufig nicht zu behandeln beabsichtige. Besondere Schwierigkeiten macht die mechanische Energie. Die vis viva ($\frac{1}{2} m v^2$) kann auf zweierlei Weise in Faktoren zerlegt werden, als halbes Geschwindigkeitsquadrat ($\frac{1}{2} v^2$) und Masse (m) und als halbe Geschwindigkeit ($\frac{1}{2} v$) und Bewegungsgrösse ($m v$). Ersteres ist nach Helm nur erlaubt, wenn es sich bei den besonderen Arten der Bewegungen nicht um gerichtete Grössen handelt, z. B. bei ungeordneten Bewegungen, die man statistisch betrachtet; letzteres ist überall da am Platze, wo die Bewegungen vektorielle Grössen darstellen. Leider ist man nicht in allen Fällen vollkommen orientiert.

Ebenfalls grosse Schwierigkeiten bereitet die sogenannte Volumenergie, die man gewöhnlich in die Faktoren Druck und Volum zerlegt. Es ist gerade die Volumenergie und ihr teilweises Zusammenfallen mit einer Wärme (bei ideellen Gasen), die, neben der nicht immer beachteten vektoriellen Natur der Geschwindigkeit in der mechanischen Energie, zur ablehnenden Kritik über die modern-energetischen Bestrebungen geführt hat¹⁾ und es ist schade, dass sich die Meinungen auf diesem Punkt noch nicht völlig geeinigt haben. Der Nutzen, welcher mit einer vollkommen strengen Behandlung der volumenergetischen Probleme für die Biologie zu erreichen wäre, würde ausserordentlich gross sein. Vorläufig tut man gut, die Generalisierungen, zu welchen die sogenannte Energetik geführt hat, nicht als unumstössliche Naturgesetze anzusehen, sondern das Ergebnis der mit ihrer Hilfe ausgeführten Deduktionen immer wieder an der Erfahrung zu prüfen. Für die Physiologie ist das kein Nachteil, weil sie doch genötigt ist, wegen der Kompliziertheit der Bedingungen, mit welchen sie arbeitet, unter ununterbrochener Kontrolle der Empirie vorzugehen. Eine Deduktion ohne Erfahrungsgrundlage verbietet sich auf unserem Gebiet von selbst, während andererseits ein physikalisch leitender Gedanke heuristisch sehr wertvoll ist. An der Oberflächenenergie wollen wir wieder mit Stillschweigen vorübergehen, weil sie, obgleich wichtig für manche anderen physiologischen Probleme, für unser spezielles Thema, die unmittelbar wahrnehmbare Energiewanderung, so weit bekannt, keine Rolle spielt.

Temperatur, chemische Intensität, elektrische Spannung, Geschwindigkeit, Druck, Oberflächenspannung, bilden die eine Gruppe der Faktoren, in welche die Energieformen zerlegt werden können. Sie werden zweckmässig Intensitäten der Energie genannt. Die korrespondierenden Faktoren, mit denen zusammen diese Intensitäten die Energien selber ergeben, hat man verschieden benannt. Helm (8) nennt sie Quantitäten, Ostwald (5) Kapazitäten, Meyerhoffer (9) Inhalte.

¹⁾ Boltzmann, Ein Wort der Mathematik an die Energetik. Wied. Ann. N. F. 57, 39.

Ostwald gibt eine für unseren Zweck recht brauchbare Zusammenstellung der von den Energetikern bis jetzt benannten Energiefaktoren, die wir abdrucken wollen:

Energie	Kapazität (= Quantität Helms)	Intensität
A. Bewegungsenergie	{ Masse Bewegungsgrösse	Geschwindigkeitsquadrat Geschwindigkeit
B. Raumenergie		
a) Distanzenergie	Strecke	Kraft
b) Flächenenergie	Fläche	Flächenspannung
c) Volumenergie	Volum	Druck
C. Wärmeenergie	Wärmekapazität oder Entropie	Temperatur
D. Elektrische Energie	Elektrizitätsmenge	Potential
E. Magnetische Energie	Menge des Magnetismus	Magnetisches Potential
F. Chemische Energie	Verbindungsgewicht	Chemisches Potential oder Affinität
G. Strahlende Energie	Absorptions- resp. Emissions- grösse	Intensität der Strahlung.

Wie van t'Hoff in seinen Vorlesungen (12) bemerkt, hat die Thermodynamik sich bisher hauptsächlich mit Problemen beschäftigt, für welche die Zeit bedeutungslos ist. Weil aber in allen physiologischen Fragen die Zeit eine hervorragende Rolle spielt, leuchtet es ohne weiteres ein, dass die Anwendung dieser für die Chemie so ausserordentlich wichtigen Wissenschaft unserer Disziplin sehr beschränkt bleiben musste. Ob hierin bald Veränderung kommen wird, hängt nicht von der Entwicklung der Physiologie, sondern von jener der Thermodynamik ab. In jedem Falle hat es aber seinen Nutzen sich danach umzusehen, was sich jetzt schon mit ihrer Hilfe für unsere Frage feststellen lässt. Es zeigt sich dann:

1. dass die Richtung der Energieströmungen beim Übergang auf unseren Körper von den Intensitäten vollkommen bestimmt werden,
2. dass das tatsächliche Zustandekommen der Energieströmungen jedoch von den übrigen in den Systemen herrschenden Bedingungen abhängig ist,
3. dass auch die Raschheit, mit welcher die Übertragungen geschehen, von diesen Bedingungen, namentlich auch von den passiven Widerständen der Systeme, abhängt,
4. dass ein Energiestrom, dessen Stromlinie, wenigstens partiell, durch ein geeignetes Sinnesorgan geht, nur wenn die Raschheit des Energiestroms genügend oder in einer relativ kurzen Zeit wechselnd ist, einen Sinnesreiz abgeben kann.

Wir werden im folgenden, so weit es möglich ist, die Wirkungsart der verschiedenen Energieformen auf unsere Sinnesorgane der Reihe nach in Einzelheiten prüfen.

§ 2. Die scheinbaren Distanzwirkungen.

Wir stellen die Energieformen, für welche Fernwirkung anzunehmen früher allgemein üblich war, voran, damit der Leser instande sei, sich Rechenschaft darüber zu geben, dass was wir wahrnehmen in Wirklichkeit nichts anderes als Nahewirkung sein kann. Wenn, statt physikalischer Messapparate, unsere Sinnesorgane die Reaktionen hergeben, geschieht es nur infolge unmittelbarer Energieübertragung. Strahlende oder korpuskulär mitgeführte Energie wird aus weiten Distanzen in bestimmten Stromlinien bis in das Sinnesorgan geführt, dort transformiert und zur Erregung verwendet.

Licht.

Wenn das Licht der Sonne und das reflektierte Licht der Wolken oder unserer Umgebung die Oberfläche des Körpers erreicht, dringt es bis zu einer gewissen Tiefe in denselben hinein, sich dabei in Wärme umändernd. Die Tiefe, bis zu welcher die Strahlen hineingehen, ist verschieden. Die Epidermis wird leicht durchleuchtet, aber das bluthaltige Stratum papillorum der Cutis hält das meiste zurück (Colorit jugendlicher Personen¹⁾).

Im allgemeinen wird dieses Licht keine Reaktionen hervorrufen, wenn man absieht von der Wirkung der in den Pigmentzellen der Haut bei niederen Tieren (Chamäleon, Frosch, Forelle, Tintenfischen) festgehaltenen Strahlen²⁾ und von den, auf die Dauer auch beim Menschen eintretenden, Pigmentationserscheinungen (Dunkelfärbung, Epheliden usw.)³⁾.

Bedeutend tiefer dringt die Lichtenergie in den Körper hinein an ganz vereinzelter Stellen, wo sich, wie im Auge, besondere Vorrichtungen finden, welche Strahlen von 400 bis 760 Mikron (Wellenlänge) fast vollständig durchlassen. Indem in den tieferen Schichten des Auges diese Strahlengattungen festgehalten werden, lösen sie bestimmte Reaktionen aus, über welche sich auch von unserem Standpunkte etwas ermitteln lässt.

Die im Auge vorhandenen lichtempfindlichen Elemente sind:

- a) bei niederen Tieren u. a. die pigmentierten Muskelzellen der Iris (Steinach),
- b) bei Knorpelfischen, zahlreichen Knochenfischen, Amphibien, einigen Vogelarten, bei allen Säugetieren, die Stäbchen (Boll),

¹⁾ Auch bei den klinischen Durchleuchtungen mit elektrischen Glühlampen sind es ebenfalls die reichlich vaskularisierten Gewebe, welche, bei einer gewissen Dicke der Schicht, das Licht völlig zurückhalten. Ganz im Gegensatz zu dem Verhalten bei Röntgendurchleuchtungen, wo die bluthaltigen Organe durchleuchtet werden und der Knochen den Schatten wirft.

²⁾ Die von Engelmann entdeckte auf Belichtung der Haut entstehenden intra-okularen Bewegungen (phototrope Pigmentreaktion, Zapfenreaktion) wollen wir vorläufig unbeachtet lassen.

³⁾ Jensen, 75. Naturf.-Vers. Kassel 1904. 1, 244.

- c) bei Knochenfischen, Amphibien, Vögeln und Säugetieren die Zapfen (v. Genderen Stort),
- d) bei den Wirbeltieren die Pigmentzellen der Retina (beim Menschen undeutlich).

In a, c, d sind es Bewegungen, womit auf Lichteinfall reagiert wird. Über die Energieübertragung dabei ist nichts bekannt. Nur weiss man, dass allein die kurzwelligen Strahlen die Reaktion hervorrufen, rote hingegen ganz unwirksam sind (Angelucci 1878, Engelmann 1885, Steinach 1892). Auf Grund der Analogie mit dem Geschehen in anderen kontraktile Gebilden ist es wahrscheinlich, dass nicht das Licht als solches die Energie liefert, die diese Bewegungen ermöglicht, sondern dass das Licht nur als auslösender Reiz wirkt und die kontraktile Gebilde während der Zusammenziehung aus ihrem eigenen Vorrat schöpfen. Die gleichzeitig auftretenden elektrischen Potenzialunterschiede haben aller Wahrscheinlichkeit nach ebenfalls ihre Quelle in dem eigenen Energievorrat der Gewebe, d. h. die für diese Ströme aufgewandte Ionisierungsarbeit wird wahrscheinlich unter dem Einfluss des Lichtes der vorhandenen inneren Energie der Zellen entnommen. Die Helligkeitsverteilung im Spektrum, die Lichtadaptation des Auges, das Studium des motorischen Valenz, wie interessant diese Ergebnisse als Vorarbeiten zur späteren Benützung erscheinen, lassen sich vom Standpunkte der Lehre der Energieübertragung bis jetzt noch nicht verwenden.

Etwas mehr lässt sich aussagen über die in b resorbierte Lichtmenge. Wir wollen dies an konkreten, aus meinem Laboratorium stammenden Versuchen erläutern.

Gesetzt, man schaut durch eine künstliche Pupille von 2 mm Durchmesser nach einer Hefnerlampe, die sich in einer Entfernung von 6 m befindet, so wird ein genau messbarer Teil der von der Lampe ausgestrahlten Energie ins Auge treten. Diese kleine Menge Energie konzentriert sich durch die brechenden Medien des Auges auf ein umschriebenes Feld der Netzhaut, wo Zapfen und Stäbchen sich befinden, und unter geeigneten, günstigen Umständen von dieser Lichtmenge gereizt werden können. Macht man den Raum vollkommen dunkel und schwächt das Licht der Hefnerlampe durch ein System von gekreuzten Nichols zweckmässig ab, so wird es sich ereignen können, dass von den beiden Elementen der musivischen Schicht allein die Stäbchen gereizt werden. Es wird in diesem Falle notwendig sein, die Visierlinie ein wenig abweichen zu lassen. Man macht dies unwillkürlich und, weil man sich der Abweichung nicht bewusst ist, erscheint uns unter solchen Umständen die punktförmige schwache Lichtquelle nach oben und lateral verschoben.

Es ist klar, dass in einem derartigen Versuch nur diejenigen Strahlungsgattungen für die Reizung Bedeutung haben, die durch das Stäbchenrot

absorbiert werden. Letzteres ist nach A. König der Fall mit den Strahlen, welchen eine Wellenlänge von 600 bis 420 Mikron zukommt. Durch K. Angströms rezente Messungen haben wir die Energie dieses Teils des Spektrums der Hefnerlampe kennen gelernt. Sie stellte sich für 1 m Entfernung auf $2,61 \times 10^{-8}$ g Kalorie pro Sekunde und pro \square cm heraus, d. h. in Erg 1,1 pro Sekunde und pro \square cm. Auf 6 m Entfernung, wie in unserem Versuch, berechnet sich die in diesen Strahlen vorhandene Energie auf $1.1:36 = 0,03$ Erg pro Sekunde und pro \square cm.

Es wurde bei der oben beschriebenen Versuchsordnung nach der Hefnerlampe gesehen durch ein System mehr oder weniger gekreuzter Nicholprismen in der Weise, dass nur ein ganz schwacher Schein übrig blieb. Ausserdem war noch ein Momentverschluss eingereiht, womit sich eine Expositionszeit von der Ordnung einer Millisekunde erreichen liess.

Durch diese Hilfsmittel im Verein mit der künstlichen Pupille wurde die Reizgrösse, die ohne Nicholprismen, ohne verkürzte Exposition, ohne künstliche Pupille, pro Sekunde und pro \square cm, 0,03 Erg betragen hätte, noch bedeutend geschwächt. In einem bestimmten Versuche fand ich z. B., dass durch die Nicholkreuzung die Lichtstärke auf 0,0085 der ursprünglichen Lichtstärke herabgesetzt war. Da ferner die Expositionsdauer 0,6 Millisekunde und die Pupillenweite 0,0314 \square cm betrug, haben wir die Reizgrösse auf $4,8 \times 10^{-9}$ Erg anzunehmen. Aus den Messungen A. Königs kann endlich gefolgert werden, dass nur 2% dieser Strahlen vom Stäbchenrot festgehalten werden. Eine aktive Wirkung wäre also nur von $\frac{1}{50}$ dieser Energiemenge zu erwarten. Sie reduziert sich daher auf 1×10^{-10} Erg.

Im obenstehenden Versuch war das Auge nicht vorher dunkel adaptiert. (Der Beobachter besorgte die Ablesungen der Nicholskala selber.) Durch sorgfältige Adaption ist jedoch noch eine Verbesserung erreichbar. Auch wurde das Optimum der Expositionszeit von Gryns und Noyons bei 2 bis 4 Millisekunden gefunden. Die Verlängerung als auch die Verkürzung dieser Zeit waren gleich nachteilig. Unter den günstigsten Bedingungen fand der jüngste der drei Beobachter, welche sich an unseren Versuchen beteiligten, Herr Dr. med. Noyens, Assistent des Instituts, für den Minimalwert des einfallenden Lichtes $0,4 \cdot 10^{-10}$ Erg. Der vom Stäbchenrot absorbierte Teil beträgt in diesem Falle nach den Versuchen A. Königs $0,8 \cdot 10^{-12}$ Erg.

Der Übergang vom Stäbchenrot in die weissliche Modifikation (Sehgelb) ist ein umkehrbarer Vorgang; denn wenn man die Netzhaut sich selber überlässt, regeneriert sich die rote Modifikation am ausgeschnittenen Organ von selbst, ohne dass besondere Bedingungen (ausser der Berührung mit der Pigmentzellenschicht) erforderlich sind. Bei völliger Dunkelheit erreicht die in dieser Weise regenerierte Menge roter Substanz ihr Maximum. Es liegt vor der Hand, sowohl dann als für alle Dämmerungsstufen, vorausgesetzt, dass sie vollkommen unveränderlich sind, ein bewegliches Gleichgewicht anzunehmen.

Fortwährend, also stelle man sich vor, geht eine gewisse Menge der Modifikationen in die Weisse und genau die gleiche Menge weisser Modifikationen in die Rote über. Diese Hypothese, die übrigens auch bereits W. Kühne¹⁾ aufgestellt worden ist, ist beim jetzigen Stande unseres Wissens eine notwendige Folgerung aus der Tatsache, dass, wenn einige Zeit vergangen ist, die Adaption für einen bestimmten Grad der Dämmerung nicht mehr ändert. Jedem Grad der Adaption entspricht ein eigenes, speziell zukommendes Gleichgewicht²⁾.

Eine Zerstörung des beweglichen Gleichgewichts rote Modifikation weisse Modifikation wird, so nehmen wir an, als Reiz empfunden. Ein sehr schwacher, im Gesichtsfeld kurz aufhellender Flecken, ein äusserst leuchtiger, im Gesichtsfeld auftauchender Schatten, müssen beide als Empfindung bezeichnet werden und beiden entspricht eine vorübergehende Störung im Gleichgewicht. Vorläufig haben wir nur die erste Störung studiert, jene, wobei vorübergehend etwas mehr Rot in Weiss übergeht als umgekehrt; aber in der anderen Richtung wird es wohl kaum anders sein.

Tatsache der Schwelle (Fechner) ist in beiden Fällen unverkennbar. Eine unendlich kleine Änderung des Gleichgewichts entspricht eine unendlich kleine Empfindung, sondern die Energiemenge, welche die Störung herbeiführt, muss eine endliche Grösse haben. Dies rührt teils von dem passiven Widerstande, teils von der ungenügenden Isolierung des Systems (17).

Unsere Bestimmungen haben nun ergeben, wie gross die Energiemengen mindestens sein müssen, um den passiven Widerstand zu überwinden. Bei zeigte sich $0,8 \times 10^{-12}$ Erg als Grenzwert. Nur wenn er aufgewandt wird, erhöht sich das chemische Potential der roten Phase in genügendem Masse, um einen erhöhten Übergang zur weissen Phase zu veranlassen. Und dieser vermehrte Übergang wird zum Reiz.

Aber Schwellenempfindungen sind im gewöhnlichen Leben immer Ausnahmen. Fragen wir uns darum ab, wie viel Energie der Reizhöhe entspricht, damit wir die beiden Grenzwerte kennen lernen, zwischen welchen alle überhaupt möglichen reizenden Energiemengen befinden müssen.

¹⁾ Vergl. Hermanns Handb. III, S. 322. Sogenannte Anagenese.

²⁾ Viele Untersucher wollen sich zwar, angesichts der langsamen Regeneration des Stäbchenrots, noch nicht entschliessen, diesen Farbstoff als unmittelbaren Sehestoff gelten zu lassen. In letzter Zeit jedoch hat Trendelenburg die genaue Übereinstimmung der Dämmerungswerte des Spektrums mit den Bleichungswerten des Stäbchenrots, sowie mit den Absorptionen des Spektrums dargetan. Dadurch bekommt die Vermutung, dass beim Dämmerungssehen die Zersetzung des Stäbchenrots die Reizung selbst einleitet, eine wichtige Stütze. Wir wollen hier, um den Anschauungen einen festen Anhaltspunkt zu geben, das Stäbchenrot als Sehestoff des Dämmerungssehen betrachten und die weiteren Auseinandersetzungen dieser Arbeitshypothese anschliessen. (Man vergleiche auch v. Kries, Nagels Hdb. III, S. 186.

Unglücklich für die Beantwortung dieser Frage findet von einer gewissen Reizgrösse ab, die Reizung nicht mehr in den Stäbchen statt, doch treten die Zapfen an ihre Stelle. Von den in diesen sich abspielenden photochemischen Prozessen ist uns nichts bekannt. Wir können sie nur auf Grund der Analogie vermuten. Nehmen wir jedoch an, dass der hypothetische photochemische Prozess der Zapfen eine entfernte Ähnlichkeit hat mit jener der ihnen homologen Stäbchen, so lässt sich aus Beobachtungen Fabrys feststellen, welcher Ordnung ungefähr die der Reizhöhe entsprechende Energiemenge vermutlich sein wird.

Die Intensität des Sonnenlichts beträgt an der Oberfläche des Meeres, wenn die Sonne in Marseille am höchsten steht, 100000 Meterkerzen. Für unseren Zweck können wir die Meterkerze sehr wohl einer Hefnerlampe gleichstellen. Nach Angström entspricht die Lichtstärke aller sichtbaren Strahlen einer Hefnerlampe auf 1 m Entfernung 8,65 Erg pro \square cm und pro Sekunde. Das macht für 100000 Meterkerzen 865000 Erg. Unter den genannten Umständen wird die Pupille maximal verengt. Nach Lans¹⁾ ist der mittlere Pupillenwert für 1000 Meterkerzen 3,3 mm, bei 100000 Meterkerzen wird dies nur um ein Geringes weniger sein, z. B. 3 mm. (Man vergleiche die der Lanskenschen Abhandlung beigegebene Graphik). Hieraus finden wir für die Oberfläche der Pupille rund 0,07 \square cm und die Energie der von ihr bei der Reizhöhe aufgenommenen sichtbaren Strahlen reduziert sich infolgedessen auf 60550 Erg, eine Reizgrösse, die ungefähr der Reizhöhe entsprechen möge (Schutzbrillen!).

Abgerundet liegen die, innerhalb der Einheit der Zeit, vom Auge aufgenommenen und zur Reizung verwendeten, Energiemengen zwischen 1×10^{-10} Erg als niedrigstem und 60000 Erg als höchstem Wert. Zwischen diesen Extremen müssen sich die Reize finden, welchen wir im täglichen Leben fortwährend ausgesetzt sind.

Unser niedrigster Wert entspricht dem in unser Auge dringenden Licht eines Sternes der 6. Grösse, denn auch sie befindet sich ungefähr an der Schwelle des Sehens. Ein Fixstern 1. Grösse hat eine 100 mal grössere Lichtstärke; die Lichtmenge, welche in unser Auge hineinkommt, wenn wir nach einem hellen Sterne sehen wird also ungefähr 1×10^{-8} Erg messen. Die tagsüber vorhandenen Lichtmengen sind selbstverständlich weit grösser, weil auch die Sterne der 1. Grösse während des Tages unsichtbar sind.

Aus Obenstehendem geht hervor, dass nicht so ganz geringe Energiequantitäten täglich ins Auge hineingehen und dort zu einem Teil (2%?) von der lichtempfindlichen Schicht absorbiert werden. Über das weitere Schicksal dieses Energiestromes ist nichts bekannt. (Man vergl. Morat II. S. 248).

¹⁾ Archiv f. Phys. 1899. S. 98.

Schall.

Die Schallwellen, die durch die Luft zu uns kommen, umfluten unseren Körper allseitig. Zum Teil werden sie, auf die Oberfläche stossend, zurückgeworfen, zum Teil durchgelassen, die Masse des Körpers selber in den verschiedensten Richtungen durchströmend. Die zuletzt genannten Wellen verlassen den Körper wieder, insofern wenigstens als sie sich nicht in Wärme zerstreuen. Von der ganzen Strömung spüren wir nur sehr wenig. War hat Egger gezeigt, dass eine Stimmgabel, irgendwo an einer Extremität aufgesetzt, durch Körperleitung gehört werden kann, aber nur auf Kosten eines ungeheuren Aufwands an Energie, denn die Schallenergie, welche das Ohr erreicht, ist gewiss nur ein verschwindend kleiner Teil von derjenigen, die der peripherischen Stelle des Körpers zugeführt wird. An einer bestimmten Stelle jedoch treten die Schallwellen leichter und tiefer in den Körper hinein, wo unsere Auricula sie auffängt und in den Gehörgang hineingleitet. Dort befindet sich in der Tiefe das Trommelfell, das von den Schallstrahlen verhältnismässig wenig zurückwirft, verhältnismässig viel den empfindenden Ketten der Gehörknöchelchen überträgt. Wie Helmholz dargestellt hat, bewirkt die Krümmung der radiären Trommelfellfasern eine ausserordentlich günstige Energieübertragung. Diese gekrümmten Fasern verhalten sich, als wären sie Doppel-Hebel, mit ungleich langen Armen, so dass die Bewegungskraft am langen Arm, der Widerstand am kurzen Arm angreift. So wird die Energie in vorteilhafter Weise transformiert. Die relativ ausserordentlichen Vibrationen der Luft nehmen den langen Arm mit, während der schwere Knochen nur kleine Schwingungen auszuführen braucht. Es kann daher nicht wundernehmen, dass das Trommelfell sehr viel von der Schallenergie aufnimmt und nur wenig zurückwirft. Auch wird aus dem gleichen Grund wahrscheinlich ein geringerer Teil in Wärme zerstreut.

Die Schallenergie des Trommelfells und der Ketten erhält noch einen Zuwachs durch die Schallenergie, die von den übrigen Teilen des Schädels auf die Luft der Trommelhöhle und den Gehörgang übergeht. Auch diese Schwingungen bringen das Trommelfell und die Ketten in Bewegung und kontrahieren sich gleich, wie die längs äerotympanalem Wege zugeführten, alle Stapes. Wenn, wie in gewissen Versuchen, die Schallschwingungen eines Stimmgabelstiels dem Schädel zugeführt werden (Webers, Rinnes, Schwachs Versuch) treten auch noch gleichzeitig osseale Schwingungen vom Margo tympanicus auf die Membran über. Denn unter solchen Verhältnissen haben die vom Stimmgabelstiel auf den Schädel übergehenden Schallwellen eine gemeinschaftliche, scharf bestimmte Bahn. Vor langem hat Fessel¹⁾ schon angegeben, dass der Ton einer auf den Kopf gestellten

¹⁾ Hoffmann u. Schwalbes Berichte. Bd. 1882 (2), S. 208.

Stimmgabel in der Richtung der Verlängerung ihres Stiels viel stärker gehört wird, als in der dazu senkrechten Richtung. Mader (21) zeigte, dass die feste Knochenmasse der Basis cerebri den Schall besonders gut transversal von einem Ohr zum anderen leitet. Hugo Frey (22) verallgemeinerte diese Resultate, indem er die Bedeutung der kompakten Knochenteile im Gegensatz zu den spongiösen besonders betonte.

Nachdem auch Iwanoff (23) seine Befunde bestätigt hatte und die Schallleitung namentlich nach diametral entgegengesetzten Punkten besonders stark gefunden, beschrieb H. Frey (22b) in einer weiteren Abhandlung die im mazerierten Schädel überhaupt möglichen Stromlinien, so dass der vom Schall in solchen Versuchen (wobei die Zuleitung des Schalles mittelst einer aufgesetzten oder eingeschraubten Stimmgabel stattfindet) befolgte Weg vollkommen eindeutig und genau abgegrenzt erscheint. Wie Quix bemerkt, hat die Übertragung des Schalles auf das Trommelfell, bei günstigen Stellungen der Gabel, vom Margo tympanicus aus statt, weil dieser letztere sich bei zweckmässig gerichteten Schwingungen normal zur Membranfläche bewegen kann. Alle diese Vibrationen, aus welchen Quellen sie auch stammen, kommen also zuletzt im Stapes zusammen und ihre Resultante nimmt an dieser Stelle den Charakter eines Vektors an. Der ganze Mechanismus lässt sich daher auch so umschreiben, dass man sagt: die Trommelfell - Gehörknöchelchen - Kette konzentriert alle möglichen Schallwellen, sowohl die, welche unmittelbar aus der Luft (aërotympanale Schallleitung) als jene, die mittelbar aus der Luft, unmittelbar aber aus dem Schädel, kommen (areo-cranio-tympanale Schallleitung), und endlich jene experimentell hervorgerufenen, die einen rein kraniellen Ursprung haben (kranio-tympanale Schallleitung), alle ohne Unterschied im Steigbügel (man vergl. auch 21).

Die Kraft dieser gerichteten, rein longitudinalen Schwingung, ist gar nicht gering. Zwar sind die Ausschläge des vom Ringband im ovalen Fenster festgehaltenen Steigbügels ausserordentlich klein, aber der von der fortlaufenden Welle pro Sekunde abgelegte Weg ist hingegen sehr lang. Ciccone und Camponile¹⁾ stellen denselben für Elfenbein auf 3000 m. Für den kleinen Stapes macht es nichts aus, ob dieser lange Weg mit ihm verbunden ist oder nicht. Er hat zu schwingen, als wäre der vorhergehende Weg der Energie da. Es ist, als ob letztere innerhalb einer Sekunde alle die Teilchen der Bahn wirklich durchlaufen hat, bevor er durch die Fussplatten des Steigbügels geht. Was in einer Sekunde hier passiert, ist daher die gleiche Menge als die in Anwendung käme, wenn eine 3000 m lange reelle Knochenmasse in einem selben Augenblick eine gemeinschaftliche Schwingung aus-

¹⁾ Landolt und Börnstein, Physikalisch chemische Tabellen. Berlin 1894. S. 201.

führte¹⁾. Es leuchtet ein, dass dann auch bei mikroskopisch vollkommen unsichtbaren Schallschwingungen der Steigbügel der Träger einer pro Sekunde recht ansehnlichen Energiemenge sein kann.

Die, dem Steigbügel entlang, in das Labyrinth eintretenden Schallwellen verlassen dasselbe, bedeutend abgeschwächt, wieder durch das runde Fenster, verbreiten sich in die Luft der Trommelhöhle und fliessen, insoweit sie nicht in Wärme zerstreut worden sind, längs des Gehörgangs ab. Für gewöhnlich sind sie zu schwach, um wahrnehmbar zu sein, aber unter experimentellen Bedingungen (Webersche Versuch) lässt sich das Abfliessen des Schalles aus dem Gehörgang mit Hilfe eines Hörschlauchs leicht dartun.

Die, dem Trommelfelle und der Kette der Gehörknöchelchen auf aerotympanalem Wege übertragene Schallmenge ist, wenigstens an der Schwelle, schon oft gemessen worden. Rayleigh, Töpler und Boltzmann, M. Wien in seiner Berliner Inauguraldissertation, Wead, Allard haben wertvolle Bestimmungen für vereinzelte Töne angestellt. Es sei gestattet, aus diesen Messungen zwei besonders hervorzuheben. Vorerst jene von Töpler und Boltzmann für die Note g, weil hier die Amplitude in der Luft gemessen wurde, zwar nicht am Orte der Beobachtung, sondern in der Nähe der Schallquelle. Die Schallquellenamplitude lässt sich hieraus jedoch ohne grosse Fehler berechnen. Dann die Messung Rayleighs an einer kleinen Orgelpfeife, weil sie sich auf die empfindlichste Stelle unseres Gehörs bezieht. Der grosse englische Physiker fand für f^4 4.5×10^{-5} Erg pro \square cm und pro Sek.

In neuerer Zeit sind ähnliche Bestimmungen für die ganze Tonleiter durchgeführt und zwar ungefähr gleichzeitig von M. Wien und von F. H. Quix und mir. Bereits früher hatten Bosanquet und Charpentier, ausgehend von dem unzweifelhaft richtigen Gedanken, dass die Schallintensität eines Tones, gleiche Amplitude vorausgesetzt, dem Quadrate der Schwingungszahl proportional ist, einige Beobachtungen zur Vergleichung einiger Töne der Mittelloktaven angestellt. Es zeigte sich, dass die physiologische Intensität in dieser Breite etwas rascher anwächst als die physikalische.

Ganz in Übereinstimmung hiermit nimmt Rayleigh, wenn er über physiologische Intensität („loudness“) handelte, a priori an, dass letztere mit der physikalischen nicht per se identisch ist²⁾. Eine empirische Durchmusterung der Tonleiter in dieser Hinsicht tat daher dringend Not.

1) Rayleigh, Proc. Roy. Soc. 26, 248. 1877. Mech. value of the waves passing in a unit of time is $\frac{1}{2} S a p v^2$ (v = mech. velocity of vibration, S = area of the waves-front considered, a = velocity of sound, p = density of the medium).

2) In a given medium the mechanical measure of the intensity is proportional to the square of the amplitude directly, and to the square of the periodic time inversely. The reader however, must be on his guard against supposing that the mechanical measure of intensity of undulations of different wave lengths is a proper measure of the loudness of the corresponding sounds, as perceived by the air. (Rayleigh, Theory of sound. II, p. 17.)

Die Versuchsreihe Max Wiens und die, welche von Quix und mir ein Jahr früher ausgeführt wurden, bieten in einzelnen Punkten vollkommene Übereinstimmung, in anderen bedeutende Verschiedenheit dar. Unsere Versuchsreihen bestätigen einander im folgenden:

1. das menschliche Ohr besitzt nur ein Maximum der Empfindlichkeit und zwar bei g^4 ,
2. beiderseits reihen sich hieran Stellen mässiger Empfindlichkeit, ungefähr von c^1 bis g^5 ,
3. ausserhalb dieser Grenzen sinkt die Empfindlichkeit nach den Grenztönen des Ohres rasch ab.

Die Versuchsreihen differieren jedoch im folgenden:

1. existiert innerhalb der mässig empfindlichen Strecke, Ungleichmässigkeit bei M. Wien, Gleichmässigkeit (derselben Ordnung) bei uns,
2. ist im Empfindlichkeitsmaximum der absolute Wert der Schwelle in den beiden Versuchsreihen ungemein verschieden (Wien findet pro Sekunde und pro \square cm einen millionmal kleineren Wert als wir).

In letzter Zeit habe ich die Versuche im Verein mit den Herren Quix und Minkema von neuem angenommen. Um die von M. Wien in Frage gestellte Verbreitungsweise des Schalles um eine Stimmgabel¹⁾ aus dem Wege zu gehen, haben wir die Versuche an windfreien Oktobertagen draussen auf der Heide angestellt und sind zu den folgenden Ergebnissen gelangt:

¹⁾ Der Schall breitet sich um eine Stimmgabel herum in ganz eigentümlicher Weise aus. Bei Gabeln niederer Tönhöhen findet in unmittelbarer Nähe derselben eine sehr ausgedehnte Luftverschiebung statt, ohne dass es zur Verdichtung oder Verdünnung der Luft kommt. Diese ausgiebigen massalen Luftbewegungen und die von ihnen hervorgerufenen Wirbel tragen zur Schallerzeugung nichts bei. Deshalb klingt eine kräftig schwingende Gabel niederer Tönhöhe ohne Resonator so auffallend schwach. Daneben finden aber in geringerem Masse Verdichtungen und Verdünnungen statt, die bei höheren Gabeln mit breiten Zinken weit mehr in den Vordergrund treten und als richtige Schallschwingungen höchst eigentümliche Interferenzen veranlassen. Diese Interferenzen sind im Freien noch auf weitere Distanzen wahrnehmbar (Onderzoekingen Physiologisch Laboratorium Utrecht (5). 4, 204. Aus einer mathematischen Behandlung Werndly's geht hervor, dass die in den Hauptrichtungen wahrnehmbare Schallintensität dabei mit der zweiten Potenz der Entfernung abnimmt. Onderzoekingen Physiol. Lab. Utrecht (5). 5, 167).

Schallenergie an der Grenze des Hörens.

Schallquelle	Tonhöhe	Luftverbrauch pro Sek. in cm ³	Wasserdruck unmittelbar un- ter der Pfeife	Entfernung der Versuchsperson in Metern	Schallenergie an der Grenze des Hörens pro □ cm in Ergs. *)
Gedachte Holzpfeife	C	238	0,68	80	39,0 10 ⁻⁵
	G	208	1,60	100	52,0 "
	c	69,4	0,40	60	12,0 "
	g	75	0,46	150	2,4 "
	c ¹	44,6	0,40	150	1,2 "
	g ¹	43,1	0,74	100	5,0 "
	c ²	28,9	0,91	100	4,1 "
Grosse Edelmannsche Pfeife	g ²	58,1	1,25	145	5,4 "
	c ³	69,4	1,65	205	4,3 "
	g ³	113,6	2,51	280	5,7 "
Kleine Edelmannsche Pfeife	c ⁴	64,1	2,74	505	1,1 "
	g ⁴	63,3	2,79	430	1,5 "
	c ⁵	46,4	3,02	275	2,9 "
Galtonpfeife	g ⁵	43	3,02	250	3,2 "
	c ⁶	46,7	3,14	220	5,1 "
	g ⁶	43,8	3,25	70	45,5 "
	c ⁷	45,8	3,25	20	581,3 "

*) Trägt man der „Effizienz“ Rechnung, so werden diese Werte alle tausendmal kleiner.

Die letzte Spalte enthält die an der Grenze des Hörens pro Sekunde und pro □ cm passierende Energie. Man kann sie, um zu den wirklichen Schwellenwerten zu kommen, noch auf $\frac{1}{3}$ □ cm (die Oberfläche des Trommelfells darstellend) und auf eine gerade zum Hören ausreichende Zahl der Schwingungen reduzieren. Auch die „Efficiency“ der Orgelpfeife wird man noch in Rechnung zu bringen haben. Dieselbe beträgt nach Webster von 0,0013 bis 0,0038. Stellt man sie auf rund 0,001, so bekommt man in Erg:

Absolute Schwellenwerte, auf das Trommelfell bezogen.

Tonhöhe	Reizschwelle	Erforderliche Periodenzahl
C	411,5 10 ⁻¹⁰	2
G	361,0 "	2
c	62,7 "	2
g	8,3 "	2
c ¹	3,2 "	2
g ¹	8,7 "	2
c ²	5,4 "	2
g ²	4,7 "	2
c ³	2,8 "	2
g ³	2,5 "	2
c ⁴	0,4 "	2
g ⁴	0,3 "	2
c ⁵	0,6 "	2,5
g ⁵	1,0 "	5,5
c ⁶	4,2 "	20
g ⁶	24,8 "	20

NB. „Effizienz“ der Orgelpfeifen = 0,001 gestellt.

Die zu einem minimalen Schalleindruck erforderliche Energiemenge ist, darin stimmen M. Wien und Quix und ich überein, in der viergestrichenen Oktave am geringsten, von diesem Punkte der Tonleiter aus steigt sie, sowohl nach dem hohen Diskant als nach dem Basse zu, erst langsam, später rasch an und wird für die Grenztöne so gross, dass die Schmerzzone erreicht ist, bevor ein Schalleindruck zustande gebracht wird. Man sagt dann, dass das Ohr für diese Art der Schallschwingungen unempfindlich ist. Die Grenzen werden für gewöhnlich bei 20 und bei 20000 Schwingungen verlegt (Schäfer, Myers, Stumpf). Im Alter und unter pathologischen Umständen können diese Grenzen ganz andere sein.

Die oben gegebenen Zahlen beziehen sich auf die der Reizschwelle entsprechenden Energiemengen. Aber es ist deutlich, dass im gewöhnlichen Leben weit stärkere Schalleindrücke zu uns kommen. Riemann¹⁾ hat vor vielen Jahren darüber einige Mitteilungen gemacht, indem er die Breite von der Schwelle bis zur laut rufenden Stimme in 8 Treppen teilte, ungefähr so wie man die sichtbaren Sterne in 8 Grössen einteilt. Diese Überlegung Riemanns macht das Bedürfnis fühlbar, um die Intensität der menschlichen Stimme kennen zu lernen. Wäre letzteres erreichbar, so liessen sich auch die 8 Treppen Riemanns unmittelbar festlegen.

Vor ein paar Jahren habe ich selber²⁾ einen Schritt in dieser Richtung gewagt. Die wohlbekannte Gesanglehrerin des Amsterdamer Konservatoriums Cornelia van Zanten, jetzt in Berlin, war so freundlich in unserem Laboratorium, durch den Aerodromograph³⁾ atmend, ein Lied zu singen, dessen wohl lautende Klänge die sonst so ruhigen Arbeitsräume des Instituts erfüllten. Aus den Ausschlägen des Instrumentes berechnete ich, nach empirischer Aichung, den Luftverbrauch. Derselbe betrug beim Wilhelmus van Nassouen 33 cm³ pro Sekunde, bei einem Staccato 50 cm³ pro Sekunde. Stellt man den Luftdruck in der Trachea 14 cm Wasserdruck gleich⁴⁾, so berechnet sich der Energieaufwand auf 0,45 · 10⁶ Erg pro Sekunde für das Wilhelmus und 0,98 · 10⁶ Erg pro Sekunde für das Staccato. Dabei wurde angenommen, dass die aus dem Munde entweichende Luftmasse fast gar keine Strömungsenergie mehr besitzt, was erlaubt ist, weil dieselbe bei absichtlicher Bestimmung weniger als 0,5 Erg betrug.

Nur ein Teil dieser Energie wird in Schall verwandelt. Gesetzt, dies wäre wieder mit rund 0,001 der Fall, so stellt sich die Energie einer kräftigen Stimme (Riemanns erster Schallgrösse entsprechend) auf 1 · 10³ Erg.

1) Zeitschr. f. rat. Medizin. 1867. S. 135.

2) Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1904. II. S. 317.

3) Arch. f. Physiol. 1904. Suppl. S. 241.

4) L. Rondet, Rech. sur le rôle de la pression sous-glottique dans la parole „la Parole“. Oct. 1900. p. 599.

Vor kurzem hat auch Webster¹⁾ eine derartige Schätzung vorgenommen. Er stellt den Luftverbrauch auf 119 ccm pro Sekunde und den Luftdruck 6 cm Wasserdruck gleich. Er kommt also zu einem Energieaufwand von $11,6 \cdot 10^5$ Erg pro Sekunde und, da er die „Efficiency“ auf 0,0095 schätzt, zu einer Schallstärke von $1,1 \cdot 10^4$ Erg pro Sekunde. Die beiden Werte stimmen ziemlich gut zueinander, zumal wenn man sich überlegt, dass es gewiss erlaubt gewesen wäre, die Ausnutzbarkeit der Energie bei einer geschulten Sängerin, auch wenn sie unter experimentell gegebenen Bedingungen (durch den Aerodromographen) zu atmen und zu singen hat, jedenfalls grösser anzunehmen sei als bei einer gewöhnlichen Sprechstimme. Erhöht man die Ausnutzbarkeit um das Zehnfache, dann werden Websters Werte und der meine von derselben Ordnung.

Riemanns Schallstärke der ersten Grösse entspricht nach diesen Bestimmungen einer Schallquelle von $1 \cdot 10^4$ Erg pro Sekunde, in einer Entfernung von 2,5 m (8 Fuss) belauscht. Pro \square cm kommen in diesem Falle $5 \cdot 10^{-3}$ Erg/cm²Sek. Seine Schallstärke der achten Grösse entspricht unserer Schallschwelle auf der Heide. Sie betrug für die Vokalzone, die „Efficiency“ zu 1 pro Mille gerechnet, 1 bis $4 \cdot 10^{-8}$ Erg/cm²Sek.

Die Schallstärke der ersten Grösse nennt Riemann eine Intensität „gewöhnlicher“ Grösse. Von hier bis zur Schwelle geht es in acht Stufen herab. Die Schallstärke verringert sich also mit jeder Stufe um das 7,2 fache, denn 7,2 ist ungefähr $1 \cdot 10^6$; mit anderen Worten, wenn man sieben Stufen abgelegt hat, ist man bei der achten Grösse, d. h. bei der Schwelle angelangt. Riemann selber betrachtet die Schwelle als ein 4 millionstel der „gewöhnlichen“ Stärke und geht dann, weil $10^7 = 1 \cdot 10^7$, bei jeder Stufe um das 10 fache herunter. Die Sterngrössen hingegen gehen bekanntlich mit weit kleineren Schritten herab. (Jede Grössenklasse ist etwa $2^{1/2}$ mal so hell wie die ihr folgende.)

In diesem Zusammenhang wäre man geneigt, in der jetzt erkannten Eigenschaft des Hörsinnes, dem Gesichtssinne gegenüber, den Grund zu suchen der eigentümlichen Erscheinung, dass die Unterschiedsschwelle des Gehörs 10 & 30 %, während jener des Gesichtssinnes nur 2 % beträgt. Auch die Reizhöhe liegt beim Gehörsinne wahrscheinlich bedeutend höher als beim Lichtsinne. Aus Schätzungen Websters geht hervor, dass einem Nebelhorn an der amerikanischen Küste bereits eine Schallstärke von der Ordnung $1 \cdot 10^8$ Erg. pro Sekunde zukommt, während mit dieser Intensität noch nicht die richtige Reizhöhe, die auf die Dauer dem Gehör schadet, erreicht worden ist.

Ausser aus periodischen Schwingungen bestehen die in unserer Umgebung vorkommenden Schallbewegungen auch noch aus Impulsen (Knalle).

¹⁾ Boltzmanns Festschrift. S. 372.

In der menschlichen Sprache spielen die Impulse in der Form von Explosivae sogar eine bedeutende Rolle. Die dabei in Anwendung kommende Energiemenge ist jedoch nie gemessen worden, was auch nicht gut ausführbar ist, weil die Explosivae nie auf sich selbst stehend, sondern immer im Verein mit Vokalen, sei es auch mit dem unbestimmten Vokal, verwendet werden. Daneben bildet das Ticken der Uhr ein bekanntes, vielfach zu Versuchen verwendetes Beispiel impulsiver Schallbewegung. Es ist in neuerer Zeit genauer analysiert worden, qualitativ von O. Rosenbach (28), quantitativ von B. Hammer (29). Ersterer wies nach, dass das Tick entsteht beim Eingreifen des Ankers in den aufsteigenden Teil des Rades, das Tack bei der Wirkung des Ankers auf das absteigende Zahnrad. Weil der erstere Impuls kräftiger, der letztere schwächer ist, so klingt ersterer scharf akzentuiert, letzterer dumpf. B. Hammer entdeckte periodische mit kleinen Ungleichförmigkeiten der Steigradspitzen zusammenhängende Intensitätsschwankungen, welche sich mit dem Rhythmus der Umlaufzeit des Steigrades wiederholen. Impulse ähnlicher Art, aber von unveränderlicher Intensität, hat A. Politzer in seinem Akumeter (kleiner Schallpendel) herzustellen versucht. Das Tick hängt auch hier in erster Linie von der Fallhöhe und der Schwere des Hammers ab. Ein leichtes, nur in unmittelbarer Nähe wahrnehmbares Nachklingen wird, teils von dem Klangstab, teils vom Hammer hervorgerufen. F. H. Quix beabsichtigt, hierüber in kurzem eine experimentelle Untersuchung zu veröffentlichen.

Die Impulse sind mit grosser Sorgfalt von Vierordt zu Schallbestimmungen verwendet worden. Besonders interessant sind seine Versuche mit kleinen, auf eine Zinkplatte fallenden Bleikügelchen. Dabei wurde nicht durch die Luft, sondern durch einen festen Konduktor belauscht, und man kam dann dabei zu einem Minimum perceptibile (die „Dynamie“, wie Vierordt es nennt) von 1,3 Erg. Wie viel von dieser Energie in Schall verwandelt wurde, lässt sich nicht angeben. Der Schwelle gegenüber würden wir nun noch die mächtigen, das Ohr dauernd schädigenden Detonationen, die die Kesselschmiedetaubheit verursachen, zu stellen haben. Sie entsprechen offenbar der Reizhöhe. Leider lässt sich über ihre Schallstärke bislang nichts aussagen.

Alle die Schallreize, sowohl die Töne als die Impulse, bringen in letzter Instanz die Membrana basilaris in Schwingung und werden von ihr analysiert. Infolge der von V. Hensen entdeckten, grösseren Querspannung der Membran¹⁾ muss man voraussetzen, dass die Fasern mehr oder weniger als ge-

¹⁾ P. Bonnier, *l'Audition in Bibl. int. de psych. expérim.* Paris 1901, S. 81, führt auch noch die spiralförmige Aufrollung der Membran als einen Beweis an, dass sie nicht längsgespannt sein kann.

sonderte Saiten schwingen. Wahrscheinlich werden dabei, wie u. a. auch ter Kuile (30) hervorgehoben hat, die grössten Exkursionen von der Pars tensa ausgeführt, während der Pars arcuata wegen der Belastung mit den Cortischen Bogen eine viel geringere oder fast keine Amplitude zukommt.

Man kann sich in dieser Gedankenreihe die Frage vorlegen: wird der Reizzustand in den Sinnesepithelzellen während der ganzen Dauer der Periode unterhalten, oder nur in den Momenten maximaler Geschwindigkeit. Es existiert zwar gar kein Zweifel darüber, dass während der ganzen Schwingungsdauer, in jeder Phase, die gleiche Energiemenge, es sei in potentieller oder in kinetischer Form, zur Verfügung steht, denn die fortlaufende Schallwelle besteht gerade in einer fortwährenden Überführung potentieller in kinetische Energie und umgekehrt („energy cannot be transferred without being transformed“ Lodge), aber es fragt sich, ob diese mechanische Energie auch in jedem Augenblick der Sinneszelle als adäquater Reiz übertragen werden kann.

Es scheint mir, dass dieses Problem bedeutend vereinfacht wird, wenn man sich auf den heutzutage von mehreren hervorragenden Physikern eingenommenen Standpunkt stellt, nach welchen der strahlenden Energie auch ein Strahlungsdruck zukommt. Dieser Maxwellsche Strahlungsdruck ist für das Licht von Lebedew experimentell gemessen worden, für den Schall vor kurzem von Altberg (31).

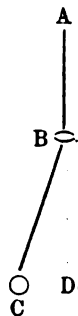
Altberg hat seiner experimentellen Untersuchung eine theoretische Behandlung des Problems durch Lord Rayleigh (32) zugrunde gelegt. Zufälligerweise entspricht der dort vorgeführte einfache Fall genau den Verhältnissen in der menschlichen Schnecke. Es sei darum erlaubt, die ungewein klaren Ausführungen Lord Rayleighs hier wörtlich zu zitieren.

Thus the transverse vibrations of a stretched string, or wire, may be supposed to be limited by a small ring constrained to remain upon the equilibrium line of the string, but capable of sliding freely upon it. In this arrangement the string passes but the vibrations are compressed, when the ring moves inwards. (Analogon des beim Licht Zutreffenden, wo das Medium — der Äther — die Körper durchdringt, die Schwingungen jedoch reflektiert werden.)

We will commence with the very simple problem of a pendulum in which a mass C is suspended by a string. B is a ring constrained to the vertical line AD and capable of moving along it; $BC = l$, and θ denotes the angle between BC and AD at any time t . If B is held at rest BC is ordinary pendulum, and it is supposed to be executing small vibrations; — — — — —

The mean upward force upon B is accordingly equal to the mean value of $\frac{V}{l}$; (V = potential energy of the pendulum) or since the mean value of V is half the constant total energy of the system, we conclude that the mean force (L driving B upward, is measured by $\frac{1}{2} E l$ (1).

The argument is nearly the same for the case of a stretched string vibrating transversely in one plane. The string itself may be supposed to be unlimited, while the vibrations are confined by two rings of which one may be fixed and one movable.



We see that the mean force L has the value $2l \times \text{mean } V$; or since $\text{mean } V = \text{mean } T^{1/2} E$, E denoting the constant total Energy, $L = \frac{E}{l}$ (6).

The force driving out the ring is thus numerically equal to the longitudinal density of the energy.

Aus Obenstehendem geht hervor, dass der Druck akustischer Schwingungen in dem Fall einer Saite nicht in der Richtung der Schwingungen, sondern in der Längsachse der Saite fällt. Auch ist dieser Druck innerhalb einer Periode, zwar periodisch wechselnd, aber immer positiv. Denkt man sich eine Faser der Membrana basilaris als die Saite, den auf ihr stützenden äusseren Pfeiler als Rayleighs verschiebbaren Ring, so ist es klar, dass, während den Schwingungen, der Pfeiler fortwährend einem in der Richtung zum Modiolus hin wirkenden Druck ausgesetzt sein muss. Die mittlere Kraft, womit dies geschieht, lässt sich sogar genau angeben. Sie entspricht der totalen Energie der schwingenden Saite, dividiert durch ihre Länge.

Dieses auffallende Ergebnis hat mich veranlasst, die mikroskopischen Verhältnisse aus diesem Gesichtspunkt am Präparate zu prüfen. Es frappiert dann unmittelbar, dass die beiden Pfeiler aufgestellt sind, wie ungefähr die Buffer am toten Ende einer Bahnstrecke, mit dem Unterschiede jedoch, dass im Cortischen Organ die Stossfläche dem Drucke abgekehrt, der Stützpfeiler dem Drucke zugekehrt ist. Man darf also erwarten, dass dieser Stützpfeiler, wenn er dem Drucke eine unendlich kleine Strecke nachgibt, dem Stospfeiler (Innenpfeiler) eine unendlich kleine Biegung nach innen aufzwingen wird. Dieser Druck wird innerhalb der Periode zweimal wechseln von Null (in der Gleichgewichtslage der Saite) bis zu einem maximalen Betrag (in der extremen Lage der Saite), aber er bleibt fortwährend positiv, dem Modiolus zugewendet.

Ich habe darauf die Verhältnisse an einem Modelle weiter verfolgt. Eine Saite ist mit dem einen Ende an einen schweren Stativ, mit dem anderen Ende an einer elektrisch getriebenen Stimmgabel, normal zur Schwingungsebene befestigt. Die Cortischen Bogen sind aus leichten Holzstäbchen, von so viel wie möglich der wirklichen Form, hergestellt, die beiden Zellenkonglomerate, nach innen vom Innenpfeiler und nach aussen vom Aussenpfeiler, durch grosse Schwämme nachgeahmt. Durch Auftropfen von Wasser, das von dem Schwämme absorbiert wird, kann man das System nach Willkür beschweren und durch Änderung der Spannung der Saite, mittelst einer Mikrometerschraube, jeden gewollten Grad der Resonanz mit der fest gegebenen Stimmgabelschwingung erreichen. Die Amplitude der Saitenschwingung ist bei guter Einstellung mehrere Millimeter gross.

An einem derartigen Modelle lässt sich leicht dartun:

1. dass der Bogen mitschwingt, wenn die Schwämme entfernt sind;

2. dass sowohl der Bogen, als die Schwämme in vollkommener Ruhe verharren, wenn das System durch Wasserauftropfen genügend belastet ist;
3. dass nur die Pars tensa, keineswegs die Pars arcuata schwingt.

Wenn das Modell die Wirklichkeit mit genügender Treue zurückgibt — und es liegt kein Grund vor, das Gegenteil anzunehmen — darf aus einem solchen Versuch gefolgert werden, dass die Cortischen Bogen und die sie belastenden Zellen keinen nennenswerten Bewegungen unterworfen sind. Aber dann werden auch alle von verschiedenen Seiten vorgeschlagenen Hypothesen, inklusive die Hypothese der Kuiles, unhaltbar.

Der Gedankengang Rayleighs behält hingegen seine Anwendbarkeit völlig bei. Auch am Modelle ist der äussere Pfeiler dem Vibrationsdruck ausgesetzt, der ihn gegen den Kopf des inneren Pfeilers anstemmt und letzteren federnd beiseite drückt. Für die, nach dem Modiolus zu, neben den inneren Pfeilern gelegenen Zellen hat es die Folge, dass sie einem leichten Druck unterworfen werden. Vorbedingung ist nur, dass der Fusspunkt des äusseren Pfeilers der Saite halbfest angeschmiegt liegt. Aller Wahrscheinlichkeit nach entspricht dies der Wirklichkeit, denn nach Retzius ist der Pfeiler in der kolloidalen Substanz der Bodenzelle eingebettet. Er liegt den Fasern der Membrana basilaris auf, ohne damit verbunden zu sein. Anfänglich war ich geneigt hieraus anschliessen, dass wir, uns in Rayleighs Gedankengang einleidend, einen Halbring zu denken hatten, aber da die Bodenzelle mit der ruhenden, nicht schwingenden Pars arcuata der Membran verklebt ist, muss man den Pfeiler, mechanisch betrachtet, für sehr kleine Verschiebungen, in der weichen Masse der Zellsubstanz als genügend festgehalten ansehen, um einem vollständigen Ringe vergleichbar zu sein.

Die äusseren Sinnesepithelzellen befinden sich eingeschlossen in den zwischen äusserem Pfeiler und Membrana reticularis frei bleibenden Raum. Von einer Schallerschütterung kann hier schwerlich die Rede sein, denn der Cortische Bogen befindet sich in Ruhe und die Membran selber berühren die eigentlichen Sinneszellen (die Haarzellen) nicht. Dagegen werden diese Zellen einem Druck ausgesetzt sein von den seitlich andringenden Hensen'schen Zellen. Letztere entsprechen einer halbweichen, auf der Membran ruhenden Substanz, die mit dieser halbfest verklebt, wie ein Rayleighscher Ring von den Saitenschwingungen beiseite geschoben wird. Auch in diesen äusseren Haarzellen herrscht also während der Schallschwingungen ein periodisch veränderlicher, aber fortwährend positiver Druck.

Bei den Vögeln, wo die Cortischen Bogen fehlen, gilt das gleiche Raisonnement, mutatis mutandis, für den Zellbesatz als ein Ganzes.

Der Druck, von welchem oben die Rede war, wirkt in erster Linie auf

den Zellenkomplex als Ganzes. Aber auch die Haare der Haarzellen sind ihm unterworfen, sobald die Membrana tectoria sich gegen sie anstemmt.

In dieser neuen Vorstellungsweise ist, wie der Leser spürt, nur nebenbei bezug auf den Haarbesatz der Sinnesepithelien genommen. Die letztere bislang zugeschriebene Funktion konnte anscheinend ebensogut von haarlosen Zellen übernommen werden. Es wiederholt sich hier offenbar dasselbe, was sich beim statischen Organ ereignet, wenn man die Breuersche Hypothese für die Goltz-Machsche vertauscht. Auch dann werden die Haare überflüssig und doch wird dadurch niemand sich zurückhalten lassen, den Schritt zu wagen, wenn er sich dazu aus anderen Gründen veranlasst sieht.

Dieser Schwäche der Hypothese steht aber der sehr wesentliche Vorteil gegenüber, dass die Schallwirkung auf eine fortwährend positive einfache Druckwirkung zurückgeführt ist. Die Anstösse oder Biegungen der Haare, welche man früher allgemein annahm, sind zweisinnig, abwechselnd positiv und negativ. Derartige Druckwirkungen, falls sie überhaupt stattfinden, vernichten einander. In unserer Hypothese ist der Druck einsinnig, immer positiv und die Analogie mit dem Tastsinne wird vollkommen.

Auch kleine Nebenvorteile machen sich geltend. So z. B. wird die Juxtaposition der beiden Pfeilerköpfchen, die keine eigentliche Artikulation wie zwischen den Gehörknöchelchen bilden, sondern einfach gegeneinander gestemmt sind, begreiflich. In einer Überbringung eines immer gleichsinnigen Druckes reicht dieses vollkommen aus. Ferner ändern sich die Auffassungen über die Membrana tectoria und zwar in einer Weise, wobei sie sich leichter mit dem ungemein wechselnden Aspekt der Membran in den Präparaten in Übereinstimmung bringen lassen.

Durch die modifizierte Formulierung unserer Vorstellungen auf diesem Gebiet wird es auch möglich, eine andere Frage zu umgehen, die sonst zu den schwierigsten der physiologischen Akustik gehört, nämlich die Frage, ob der Intensitätsfaktor oder der Quantitätsfaktor des Schalles als Mass des Reizes zu betrachten sei.

Bei einer gerichteten Schallgrösse, wie die von Stapes auf das Labyrinth übergehende Schallmenge ist, hat die Zerlegung der Energie in Faktoren, wenn überhaupt vorzunehmen, in $\frac{1}{2} v$ und $m v$ zu geschehen. Intensitätsfaktor ist dann $\frac{1}{2} v$, d. h. die allein von der Amplitude abhängige Geschwindigkeit, Quantitätsfaktor $m v$, d. h. die sogenannte Bewegungsgrösse.

Es ist nun höchst interessant, dass bereits vor zwei Dezennien, als die energetische Behandlung physikalischer Probleme noch wenig durchgedrungen war, Stefanini auf Grund einer Reihe sehr sorgfältig durchgeführter und viel zu wenig beachteter Stimmgabelversuche, $m v$ als den eigentlichen Reiz des Gehörorgans angesehen hat. Der Quantitätsfaktor des gerichteten Schalles wäre dann das Mass der physiologischen Dignität. Diese Auffassung ist in Streit mit der für physikalische Messapparate geltenden Regel (Ostwald,

Meyerhoffer), aber übereinstimmend mit dem, was wir bei künstlichen Nervenreizen finden (sogenannte Gesetze von Du Bois-Reymond, Hoorweg, Weiss), was uns im Schlussparagraphen noch beschäftigen wird.

Bei unserer Auffassung der Schallwirkung im Cortischen Organ, die durch die Bezugnahme auf den Schwingungsdruck vorbereitet wurde, braucht die von Stefanini angeregte Frage gar nicht gestellt zu werden. Die Schallenergie bleibt keine Schallenergie, sondern wird in einen stets gleich gerichteten Druck umgewandelt. Dieser letztere ist in seinem quantitativen Verhältnisse zur Schallenergie genau bekannt. Nach der Rayleighschen Formel

(2) ist der Druck im Mittel $L = \frac{E}{l}$, in welcher Formel E die totale Schall-

energie der Saite und l ihre Länge vorstellt. Weder der Intensitätsfaktor noch der Quantitätsfaktor des Schalles ist daher der eigentliche Reiz für das innere Gehörorgan, sondern die gesamte Energie der Schwingung, dividiert durch die Breite der Pars tensa membranae basilaris. Diese Breite, d. h. die Länge der schwingenden Saite ist für Töne verschiedener Höhe nicht die gleiche. Wenn die Faser nach der Helmholtzschen Theorie auf Bass-töne anspricht, ist sie in maxima dreimal grösser, als wenn sie auf Diskant-tönen resoniert. Sie bleibt jedoch von derselben Ordnung, wodurch es verständlich wird, dass die Empfindlichkeit des Ohres in den mittleren Oktaven ebenfalls nur wenig differiert. (Aus der kürzeren Schwingungszeit allein würde folgen, dass die Empfindlichkeit unveränderlich angenommen, jedem nächsthöheren Oktave pro Periode gerechnet, eine viermal grössere Schallenergie zukomme.)

Übrigens ist die physikalische Energie des Reizes ohne Frage nicht das einzige Bestimmende, denn sonst würde die Empfindlichkeit in der hohen Diskant, für Töne höher als g^4 , nicht noch rascher abnehmen, als sie an der Bassseite nach den Mitteloktaven ansteigt. Die physiologische Anpassung hat aber keine sehr bedeutenden Ungleichheiten zu nivellieren gehabt.

In dem unseren Körper umgebenden Raum durchkreuzen sich unendlich viele Schallschwingungen und Impulse. Nicht alle sind hörbar, teils weil sie ausserhalb der Grenzen unseres Gehörs (20 und 20000 Vibrationen pro Sekunde) liegen, teils weil ihre Intensität unter der Schwelle des Sinnesorganes für den betreffenden Ton fällt, teils endlich, weil Interferenzen eintreten. Letztere sind Gleichgewichtszuständen vergleichbar. In den Interferenzflächen wiederholen sich Kondensationen und Ausdehnungen genau gleichzeitig und heben sich gegenseitig auf. Eine kleine Strecke weiter tauchen die nämlichen fortlaufenden Wellen wieder auf. Offenbar muss die Energie in den Interferenzflächen also vorübergehend potentiell geworden sein. Sie ist vorhanden, verrät sich aber nicht, da, ebensowenig als bei anderen Gleichgewichten, eine Übertragung auf das Sinnesorgan stattfinden kann. Wenn sich daher im

Experimentierzimmer Maxima und Minima finden, wie immer vorkommt, wenn die Wände nicht gepolstert, so hört das Ohr in den Minima nichts, obgleich sich hier ebensogut Energie befindet, als in den Maxima. Die Bäuche und Knoten einer Orgelpfeife sind aber keine Gleichgewichte und sowohl am freien Ende einer offenen Pfeife, wo sich ein Bauch findet, als am geschlossenen Ende einer gedeckten hört man den Schall mächtig tönen. Weisse Mäuse¹⁾ in einer offenen mit einer Glaswand versehene Pfeife $C = 64$ v. d. gebracht, zeigten denn auch keine Vorliebe für irgend eine bestimmte Stelle der kräftig ansprechenden Pfeife und das Resultat der auch von mir bestätigten Experimente Königs, wo im Bauche durch ein Querröhrchen lauschend der Ton verschwindet²⁾ muss (was leicht ist) in ganz anderer Weise gedeutet werden. P. Bonnier hat m. E. kein Recht, wenn er annimmt, das menschliche Ohr wirke als ein Aneroidbarometer und nur Luftverdichtungen und Verdünnungen wären imstande, ihm die Schallreize zu übertragen.

Auch stationäre Energieströmungen sind beim Schalle ganz gewöhnlich. Diese werden aber dem Ohre ganz gewiss übertragen und werden sich auch am Fusse des äusseren Pfeilers in einem kontinuierlichen, immer positiven, periodisch wechselnden Schalldruck umändern. Dieser wird, von einem homogenen Schall hervorgerufen, während längerer Zeit zur Perzeption gelangen. Geschieht dies auch mit inhomogenem Schall, z. B. mit dem Tageslärm?

Letzterer wurde vor kurzem von Lucae (34) näher analysiert. Das sehr zusammengesetzte Geräusch enthält einen tiefen Grundton, der durch das Rollen der Fuhrwerke hervorgerufen wird. Wenn man sich von der Stadt entfernt, werden die hohen Komponenten schwächer und gelingt es, die Tonhöhe als der grossen Oktave zugehörend heraus zu hören. Daneben kommen unendlich viele Impulse und Tonkomplexe der verschiedensten Tonhöhen vor. Diesen Tageslärm nehmen wir fortwährend wahr bis auf ein Bruchstück, das uns aus besonderen Gründen entgeht.

Seit einigen Monaten (35) verfügt das hiesige physiologische Laboratorium über ein kleines geräuschloses Experimentierzimmer, das im oberen Stockwerk des Gebäudes zu diesem Zwecke absichtlich gebaut worden ist. Es hat eine Bodenfläche von $2,30 \times 2,25$ m und eine Höhe von 2 m; es ist mit doppelten mehrfach geschichteten Wänden ausgestattet und ist ringsum, auch nach der Aussenmauer zu, von kleineren möglichst wenig resonierenden Zimmerchen umgeben. Die Wand besteht von innen nach aussen aus folgenden Schichten:

1) Weisse Mäuse sind höchst empfindlich für Töne von c^2 bis c^6 ; ob und in welchem Grade sie auch auf Töne niederer Tonhöhen reagieren, blieb in unseren Versuchen bisher unbestimmt. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1904. II, p. 33.

2) Violle, Cours de Physique. II. 1, 129.

1. einer 3,5 cm dicken Schicht von geflochtenem Pferdehaar (Trichopiëse). das in Belgien in Telephonkabinetten Verwendung findet ¹⁾;
2. einer Mauer aus porösem Stein;
3. einer zweifingerdicken Luftschicht;
4. einer Holzschicht, grösstenteils mit Korkpulver und Sand noch bedeckt;
5. einer 6 cm dicken Korkschiicht ²⁾;
6. einem Gipsüberzug.

Ferner sind der Boden, das Dach, die Doppeltür, das Doppelfenster, die Öffnungen zur Zuleitung verschiedener Schalle, so viel wie möglich schalldicht hergestellt. Elektrische Beleuchtung und elektrische Betriebskraft stehen zur Verfügung. Von Ventilation aber wurde, während des Experimentierens, Abstand genommen. Sie kann aber in den freien Intervallen stattfinden.

Es ist in diesem Raume so stille, dass man das Ticktack der Uhr in der Tasche wahrnimmt oder, was mir ein weit besseres Kriterium scheint, man hört in einer Muschel, wie sie Kinder am Strande suchen, nicht das geringste Brausen. Nur wenn man mit dem Fuss über den Boden fährt, oder über die Kleider streicht, hört man vorübergehend eine Resonanz.

In dieser nur gelegentlich unterbrochenen Stille saust jedes Ohr. Nur in den ersten Augenblicken, nachdem man hineingetreten ist, spürt man nichts, aber sobald man die Aufmerksamkeit auf was überhaupt zu hören wäre, gelenkt hat, nehmen jüngere und ältere Beobachter das physiologische Ohrensausen wahr. Es ist ein eigentümliches sanftes Rauschen, wie der Wind im Walde, doch viel schwächer, eher hoch als niedrig, mit einem fast unmerklichen, leichten, langsamen Ab- und Anschwellen ohne feste Periodik. Daneben hört man oft ein hohes Zirpen, ungefähr aus der 6. Oktave. Für kurze Momente kann man auch das erste, typische Sausen verlieren; es kehrt aber recht bald zurück.

Dieses normale Ohrensausen, dass man nur bei grösster, absichtlich hergestellter Stille wahrnimmt, kann durch Stimmgabeltöne zum Verschwinden gebracht werden (das Tick-Tack der Uhr ist hierzu nicht imstande).

Eine in der Mitte des Kabinets aufgestellte elektrisch getriebene c'-Stimmgabel machte das physiologische Ohrensausen verschwinden, wenn die Amplitude, mit Gradenigo-Struyckenscher Figur gemessen, die folgende war:

bei Beobacher D.	720 μ
„ „	Q. 720 μ
„ „	Z. 800 μ resp. 832 μ
<hr/>	
im Mittel	776 μ

¹⁾ A. N. H. Biltris, Vlaamsch Nat.- en Gen.-Congres 1901. S. 23.

²⁾ H. Sieverling u. A. Behm, Annalen der Physik (4). 15, 814.

Bei allen war das Ohrensausen ganz bestimmt noch anwesend resp. zurückgekehrt, wenn die Amplitude 400μ mass.

Nach der Weadschen Formel betrug der Energieverlust der Gabel, wenn sie nach Unterbrechung des treibenden Stroms ausklang und die Amplitude von 776 auf 764μ herabging, 14.10^8 Erg. Wead selber schätzt die Effizienz auf $\frac{1}{15}$, ich fand früher $\frac{1}{27}$. Nehmen wir letztere Zahl und verteilen wir die Schallenergie, da der Beobachter sich in 1 m Entfernung befand, über die in dieser Distanz nach der Werndlyschen Formel vorhandene, die Gabel umgehende äquisonore Oberfläche ($7,63 \text{ m}^2$), so kommt auf jeden $\square \text{ cm}$ pro Sekunde $68 \square^{-4}$ Erg.

Man darf annehmen, dass eine Schallenergie von ungefähr 68×10^{-8} Erg pro $\square \text{ cm}$ und pro Sekunde ausreicht, um das physiologische Ohrensausen zum Verschwinden zu bringen.

Weil wir tagsüber das Ohrensausen nicht hören, sind wir berechtigt, zu folgern, dass ein Bruchteil des gewöhnlichen Tageslärms für die in Frage kommende Tonhöhe pro $\square \text{ cm}$ und pro Sekunde einer Schallmenge von der Ordnung 10^{-8} Erg. entsprechend für uns sensorieell verloren geht.

Rekapitulierend, finden wir die folgenden orientierenden Werte:

Absolute Schallschwelle (pro 2 Schwingungen, auf das Trommelfell bezogen) im empfindlichsten Punkt der Tonleiter	$0,3 \times 10^{-8}$ Erg
Schallstärke, pro Einheit der Fläche und der Zeit, im empfindlichsten Punkt der Tonleiter der Schwelle entsprechend	$1,5 \times 10^{-5}$ Erg/cm ² Sek.
Schallstärke des für uns sensorieell verloren gehenden Teils des Tageslärms, wenigstens . .	7×10^{-8} Erg/cm ² Sek.
Schalleffekt der menschlichen Stimme	1×10^4 Erg/Sek.
(von Riemann eine Lautheit gewöhnlicher Grösse genannt; seine absteigenden Lautheitsstufen 1 bis 8 gehen ferner in jeder Stufe um ein $\pm 7,2$ faches herunter).	
Schalleffekt eines Nebelhorns (10000 mal stärker als eine Lautheit der ersten Grösse Riemanns)	1×10^8 Erg/Sek.

Olfaktorische Erscheinungen.

Ogleich Kant den Geruch ein Geschmack in der Ferne genannt hat, so handelt es sich beim Geruch doch um eine ganz andere Art der scheinbaren Fernwirkung als beim Licht und Schall, denn die olfaktorisch wirkende Energie wird nicht durch Strahlung, sondern durch korpuskuläre Überbringung seines Trägers zu uns geführt. Die Energie bleibt bei ihrer Orts-

veränderung an demselben materiellen Teilchen gebunden, das vom Anfang ab sie festhielt. Nicht die Energie allein wird übermittelt, wie bei Licht und Schall, sondern die olfaktorisch wirksame Energie mit den riechenden Molekülen zusammen (36). Zwar hat man vom frühesten Altertume ab mehrere Vibrationshypothesen über die Geruchsverbreitung aufgestellt (die letzte rührt von Vaschide und van Melle (37) her), aber keine dieser hält der Tatsache gegenüber stand, dass der Wind den Geruch meilenweit mitnehmen kann. Weil letzteres, soweit bekannt, nur mit wirklichen Stoffteilchen möglich ist, sind wir wohl genötigt, uns die olfaktorisch wirksame Energie als mit den korpuskulären Teilchen untrennbar vereint vorzustellen. Es ist fortwährend dasselbe Stoffteilchen, das die olfaktorisch wirksame Energie festhält und sie aus der Ferne bis in unseren Körper hineinträgt. In dieser Hinsicht macht sich eine grosse Ähnlichkeit mit der chemischen Energie fühlbar, die ebenfalls an den Stoff gebunden ist. Doch würde man sich irren, wenn man sich die olfaktorisch wirksame Energie mit der chemischen identisch dächte oder auch nur sie als eine besondere Form chemischer Energie auffassen wollte.

Wenn man die Glieder einer homologen Reihe, die in physikalischen und chemischen Eigenschaften die grösste Übereinstimmung darbieten, auf ihre Riechkraft prüft, so zeigen sich zwar dem qualitativen Charakter nach unverkennbare Verwandtschaft und ganz allmähliche Übergänge, aber die zu einer Schwellenempfindung erforderliche Stoffmenge stellt sich als äusserst verschieden heraus. Wählen wir z. B. die Reihe Chloroform, Bromoform, Jodoform. Nach seiner Literflasche-Methode (Abtropfen einer alkoholischen Lösung des Riechstoffs in eine Literflasche bis zur Schwelle) kam J. Passy (30) früher zu einer Menge von resp. 30, 2 à 5, 0,06 à 0,07 10^{-6} g pro Liter Luft als Minimumwerte. Ich selber (40) fand, nach ganz anderer Methode arbeitend, 2600, 80, 0,6 10^{-6} g pro Liter Luft. Rechnet man die letzten Zahlen, die gewiss nicht zu niedrig gegriffen sind (Compt. rend. Berthelot, 24. Mai 1904, fand für Jodoform 1.10^{-11} g pro Liter Luft), in Grammmoleküle um, so bekommt man pro Liter Luft in 10^{-6} Grammmolekülen 22, 0,32 und 0,0014.

Diese kleinen Stoffmengen entsprechen der Schwellenempfindung ihres Riechstoffs, welche wahrscheinlich von der gleichen Menge olfaktorischer wirksamer Energie hervorgerufen wird. Denken wir uns eine Grammmoleküle dieser Stoffe, so müssen wir demselben ein ausserordentlich verschiedenes Quantum olfaktorisch wirksamer Energie zuschreiben. Gesetzt jenes für Chloroform sei = 1, so wäre das in einem Grammmolekül vorhandene Quantum wirksamer Energie für Bromoform 69, für Jodoform 15324. Es ist nicht denkbar, dass eine Eigenschaft, die innerhalb einer homologen Reihe, wie die vorliegende, auf die Verhältniszahlen 1 : 69 : 15324 führt, eine chemische Eigentümlichkeit sein könne. Nach Berthelots Minimum für Jodoform rechnend, würde man die betreffenden Zahlen sogar noch weit mehr auseinandergehend finden.

In obenstehendem Gedankengang ist nur eine Hypothese enthalten, nämlich jene Ramsay und Haycrafts (41), dass die Wirkung eines Stoffes auf unser Geruchsorgan vom inneren Bau seines Moleküls abhängig und innerhalb seiner homologen Reihe verwandter Art sei. Der erste Teil dieser Hypothese wird wohl von jedem zugegeben, der zweite aber hier und da Widerspruch erwecken. Beim näheren Eingehen auf die Frage wird man inzwischen für unter sich homologen Riechstoffen genötigt sein, anzuerkennen, dass es keine denkbare Wirkung gebe, wobei dies nicht der Fall wäre, d. h. wobei diese Wirkungen nicht analoger Art wären.

Man stelle sich alle jetzt angesichts der eigentlichen Natur des olfaktorischen Reizes diskutierbaren Möglichkeiten vor. Man denke ihn sich als eine Lösungswärme, als eine Erhöhung des osmotischen Drucks, als eine chemische Wirkung, als eine elektrische Ladung, unter allen diesen Verhältnissen trifft die Annahme einer gleichmässigen Wirkung innerhalb einer Reihe zu. Lässt der zweite Teil der Ramsay-Haycraftschen Hypothese sich auch heute noch nicht in aller Strenge beweisen, sie lässt sich ebenso wenig bestimmt verneinen. Unter solchen Umständen sind wir berechtigt, ihr bis auf Näheres zu folgen (39).

In bei weitem den meisten Molekülen dann wird die relative Menge der olfaktorisch wirksamen Energie abhängen von der eigentümlichen Konstellation der das Molekül zusammensetzenden Atome. Diese Konstellation stellt man sich gewöhnlich in den Strukturformeln bildlich vor und falls man derselben, namentlich in ihrer räumlichen Form, auch noch eine reelle Bedeutung beilegen will, hat man das Strukturbild als die statistisch häufigste Situation der Atome anzusehen. Bestimmte Gruppierungen in einem solchen Strukturbilde sind von Haycraft, von mir und von Rupe (42), den Chromophoren analog, als Odoriphoren beschrieben worden. Für solche Fälle wird man sich die olfaktorische Energie an die Integrität des Moleküls oder jedenfalls des Odoriphors gebunden zu denken haben. In anderen Fällen jedoch ist, wie Ramsay und Haycraft hervorgehoben haben, die Anwesenheit gewisser Atome im Atomkomplex das Geruch bestimmende. Dann wird offenbar die Integrität des Moleküls nicht notwendig erforderlich sein.

Beschränkt man sich nun auf Riechstoffe der ersteren Art, also diejenigen, bei welchen der Geruch durch die Konstellation der Atome in Molekül gegeben ist, so ist es klar, dass die olfaktorisch wirksame Energie eines derartigen Stoffes nie grösser sein kann als der Gesamtwert der inneren Energie, von welcher er ein Teil ist. Der Gesamtwert der inneren Energie lässt sich in der Vollständigkeit, welche die Elektronentheorie erfordert, für unsere Moleküle nicht bestimmen, aber man kann den Teil, welcher in den gewöhnlichen Reaktionen zu Tage tritt, kennen lernen, wenn man ihn in Wärme überführt d. h. den Körper verbrennt. Wählen wir z. B. die vier Riechstoffe Methylalkohol, Ameisensäure, Aceton, Kampfer und suchen wir

ihre Verbrennungswärme, so finden wir dieselbe für die vier ersteren pro Milligramm 5,7, 1,5, 7,5, 9,3 Gramm-Kalorie. Bestimmen wir dann mit Hilfe des sogenannten Riechkasten das Minimum perceptibile pro ccm, so erhalten wir:

0,00030	mgr
0,00060	„
0,00004	„
0,000000048	„

Dadurch lernen wir den hier in Frage kommenden Wert kennen. Es ist wahrscheinlich, dass die olfaktorisch wirksame Energie in dem Duften dieser Körper nie mehr betragen kann als:

bei Methylalkohol	72215	Erg
bei Ameisensäure	37300	„
bei Aceton	12600	„
bei Kampfer	19	„

pro ccm Luft.

Wahrscheinlich wird die pro ccm aus Luft zugeführte olfaktorisch wirksame Energie noch bedeutend geringer sein, denn die Zahlen beziehen sich auf die totale, bei der Schwelle vorhandene, in Verbrennungswärme überführbare Energie, deren grösster Teil wahrscheinlich von chemischer Natur, der bei weitem kleinste von olfaktorischer Form sein wird.

Also für Kampfer ist die an der Schwelle pro ccm. zugeführte olfaktorische Energie kleiner als 19 Erg. Für Ionon wird dieses Quantum noch weit kleiner, wahrscheinlich sogar kleiner als 0,04 Erg angenommen werden können. Wenn man diesen letzteren Stoff (Ionon) in grösserer Konzentration anwendet, so nimmt anfänglich die Riechkraft noch einigermassen zu. Hat man die Konzentration jedoch etwa 300mal erhöht, so fängt die Riechkraft an abzunehmen. Auch die Qualität ändert sich, der Veilchenduft verliert sich und der Geruch nimmt einen krautartigen Charakter an.

Diese Erscheinungen sind höchst sonderbar und vom physikalischen Standpunkt schwer verständlich. Man wird sich doch wohl vorzustellen haben, dass die riechenden Moleküle in den Härchenbesatz der Riechzellen lösen, bevor die olfaktorisch wirksame Energie ihre Wirkung auszuüben vermag, wobei selbstverständlich die Löslichkeitsverhältnisse ausschlaggebend sind. Wenn dies aber der Fall ist, lässt es sich nicht verstehen, weshalb eine grössere Konzentration, die doch jedenfalls einen Übergang von Molekülen in zunehmender Anzahl aus der Luft in dem Lösungsmittel zur Folge haben muss, einen geringeren Reiz hergeben kann als eine geringere Konzentration. Diese Schwierigkeit scheint vorläufig unüberwindlich.

Auch wenn man eine Emanation annehmen wollte, wie bei den radioaktiven Stoffen, aus denen fortwährend ein gasartiger Körper ausströmt, welcher

manche Analogien mit einem Duft zeigt, so liesse sich die eigentümliche Erscheinung des schwächer Riechens bei höheren Konzentrationen (Vanillin, Anethol, Ionon) ebensowenig verstehen. Man ist genötigt, vorläufig von physikalischen Erklärungen abzusehen und durch eine physiologische Hilfs-hypothese, die hier jedoch nicht zur Sache gehört, sich den Vorgang wenigstens einigermassen zu erklären.

Gleichgewichtszustände sind beim Geruch bisher unbekannt und das ist auch begreiflich, denn diese Gleichgewichte würden, falls sie vorkämen, von den intramolekularen Konstellationen bedingt sein und also auch intramolekular abspielen. Wenn etwas derartiges besteht, bleibt es daher verborgen. Von stationären Zuständen hingegen haben wir bereits Kenntnis.

Wenn man einige Zeit in einem Raume verweilt hat, wo irgend ein Duft mit unveränderter Stärke vorhanden ist, z. B. der Duft von Moschus, so verliert sich die anfängliche Empfindung nach kurzer Zeit und können wird dieselbe auch nicht durch absichtliches Einatmen oder Schnüffeln hervorrufen. Es ist nicht anzunehmen, dass während dieser ganzen Zeit kein Moschusmolekül (Trimethylisobutyltoluol) in die Riechhärchen übergegangen wäre. Im Gegenteil, wir sind wohl genötigt anzunehmen, dass sie fortwährend in grosser Zahl in die Riechspalte hinein diffundieren und sich teilweise an den Wänden haften und auflösen. Fortwährend werden also die riechenden Teilchen auch in die Riechzellen hineingetragen und sind sie in der Lage, ihnen ihre olfaktorisch wirksame Energie abzugeben. Auch hier also wieder ein fortwährend gleichmässiger Energiestrom, jetzt gleichzeitig materiell gebunden, welcher von aussen nach innen in das Sinnesorgan hineingeht. Selbstverständlich geht nun dieser Energiestrom, wie alle wirklich stationären Strömungen, unbemerkt an unserem Bewusstsein vorbei.

Auch an die übrigen Stellen unserer Körperoberfläche heften sich unzweifelhaft die Moschusmoleküle durch Absorption, doch über ihr weiteres Schicksal lässt sich nichts mitteilen. Nur wissen wir, dass solche absorbierte Gerüche nach einiger Zeit spurlos verschwinden.

§ 3. Die normalen Zustandsgrössen.

In einer zweiten Rubrik wollen wir die sogenannten „normalen“ Zustandsgrössen zusammenfassen. Unter diesem Namen, den wir einer Arbeit Duhems entnehmen, verstehen wir die Faktoren der Volumenergie und der Wärme, also Druck, Volum, Temperatur und Entropie. Die Energien, an welchen sie sich beteiligen, werden sehr oft dem Körper übertragen, und es erscheint erwünscht, sie im Zusammenhang zu besprechen, da sie die Grundvariablen sind, von denen die für die Lebensprozesse so ausserordentlich wichtige Phasenlehre ausgeht.

Druck. Wie im Anfang hervorgehoben, ruft der gewöhnliche Luftdruck, obgleich überall an der Oberfläche des Körpers ansetzend, nirgends eine Empfindung hervor, weil zwischen dem Luftdruck und der Deformationsenergie der Haut ein fortwährendes und vollständiges Gleichgewicht existiert. Auch die sehr allmählichen Änderungen des äusseren Luftdrucks gehen unbemerkt an uns vorüber, da sie, obgleich das Gleichgewicht ein wenig verschiebend, mit ihren ganz allmählichen Übergängen einem stationären Verhalten annähernd gleichkommen. Stationäre Energieströmungen aber kommen nicht oder nur schwerlich zur Perzeption. Ganz in Übereinstimmung hiermit wird dann auch der kontinuierliche Druck der Kleider oder der Decken im allgemeinen, der Druck des Bodens beim unbeweglichen Stehen oder Liegen nicht gefühlt.

Einigermassen abweichend scheinen bei oberflächlicher Betrachtung sich die unsere Haut berührenden kontinuierlichen Luftströmungen zu verhalten. Nach M. Rubner ¹⁾ würde bereits mit einem kontinuierlichen Luftstrom von 0,4 à 0,5 m Geschwindigkeit pro Sekunde die Grenze der Unföhlbarkeit überschritten werden. Offenbar bezieht sich dies jedoch nicht auf die Druckwirkung des Luftstroms, sondern auf die von ihm bewirkte Abkühlung. Ein Luftstrom von einer Geschwindigkeit von 0,5 m pro Sekunde wird nicht des Druckes wegen von unserer Haut wahrgenommen. Der Wind schafft die der Haut stets anliegende warme Luftschicht fort und bringt seine eigene Luftmasse an ihre Stelle. Die Temperatur der letzteren braucht nur wenig niedriger und trockener zu sein als die vertriebene Hautluftschicht, um eine deutliche Kälteempfindung hervorzurufen. Erst wenn man die Geschwindigkeit etwas grösser nimmt, dieselbe über 0,5 hinausgeht und 1 m pro Sekunde erreicht, wird ein genau auf eine indifferente Temperatur regulierter Luftstrom von den Lanugohaaren des Dorsum manus und der Streckenseite des Pulses als ein schwöler Wind gespürt.

Ausserordentlich viel grösser muss die Geschwindigkeit eines Luftstroms gewählt werden, wenn er der Vola manus eine Druckempfindung mitteilen soll. Man kann sich einen bequem regulierbaren und nach Willkür temperierten Wind herstellen, wenn man die gewöhnliche Zimmerluft mittelst eines grossen elektrisch getriebenen Flügelventilators an einem Gasofen vorbeitreibt. Sowohl die Geschwindigkeit, mit welcher der Ventilator dreht, als die Erwärmung lassen sich dann recht fein einstellen, und man bekommt alle gewünschten Übergänge. In dieser Weise findet man leicht heraus, dass ein Luftstrom, der anemometrisch bestimmt 2 1/2 m pro Sekunde zurücklegt, an der Vola manus, wenn sie sich weder warm noch kalt anfühlt, keine Empfindung, welcher Art auch, hervorruft. Man muss dabei aber die Fürsorge nehmen, dass die Hand sich in der Mitte des Stromes befinde und

¹⁾ Archiv f. Hygiene. Bd. 50. S. 296.

die umgebenden Körperteile von einer Pappdecke, worin eine 5 cm weite runde Öffnung, geschützt werden. Auch muss die Vola manus die Öffnung vollkommen abschliessen, sonst nimmt man ein eigentümliches Schwirren wahr, das wir geneigt sind, der Wirbelung der Luft zuzuschreiben. Dieses Gefühl hat eine Ähnlichkeit mit dem, welches das freie Ende einer offenen Orgelpfeife niederer Tonhöhe erweckt, wenn man diese mit der Hand teilweise und in kurzer Entfernung (so dass sie noch anspricht) abdeckt.

Ein Luftstrom von einer Geschwindigkeit von $2\frac{1}{2}$ m pro Sekunde übt pro \square cm einen Druck von höchstens 0,078 g aus. Aus unserem Versuche lässt hier also schliessen, dass ein kontinuierlicher Druck, wenn er ohne irgend welche Nebenwirkung auftritt, bei einem Druckwerte von 0,08 g pro \square cm noch nicht zur Wahrnehmung gelangt. Mit meinem Apparate konnte ich einen stärkeren, genau temperierten Luftstrom als jenen von $2\frac{1}{2}$ m pro Sekunde nicht zustande bringen, die Schwelle der kontinuierlichen Druckempfindung war daher für mich in dieser Weise nicht erreichbar. Ich habe auch nicht versucht, die Versuche weiterzuführen, weil in der Literatur Erfahrungen vorliegen über eine kontinuierliche Empfindung veranlassende Druckwerte. Kiesow fand solche an der Hand bei einer Belastung von 200 g pro \square cm, an empfindlichsten Stellen des Index bei einer Belastung von etwa 50 g pro \square cm, Werte also, die über die in Betracht kommenden Winddruckes bei weitem hinausgehen. Es würde notwendig gewesen sein, förmliche Orkane hervorzurufen, wollte man eine wirkliche Druckempfindung bekommen.

Kehren wir jedoch zu der gewöhnlichen Art der Reizung zurück, dann liegen mehrere Angaben über kontinuierliche Empfindungen vor. Konstante Belastungen können durch längere Zeit, wenn nicht als konstante, so doch als andauernde erkannt werden, sofern es sich nicht um kleine, für die geprüfte Hautstelle in der Nähe der Schwelle liegende Gewichte handelt (v. Frey, Sächs. Abt., Bd. 23, S. 182)¹⁾.

Nehmen wir an, wir vermeiden sehr kräftige und namentlich lang andauernde Drucke, so dass es nicht zu einer bleibenden Deformation der Haut (sogenanntem Druckbild v. Freys) kommt, so werden notwendig Verhältnisse zustande kommen, die an ein Gleichgewicht erinnern. Die Deformationsenergie der Haut hält dem artifiziellen Druck das Gleichgewicht. Es erscheint dann nach unseren allgemeinen Bemerkungen fast paradoxal, dass ein Gleichgewicht als kontinuierlicher Druck wahrnehmbar wird. Beim näheren Zusehen liegen die Verhältnisse hier sehr verwickelt, denn es ist die Deformation der Haut, als ein Ganzes, die in Gleichgewicht gesetzt ist mit dem Druck und die Folgen des neuen Zustandes für die Tastkörperchen können,

1) Über die Wahrnehmbarkeit eines andauernden Drucks siehe man: v. Frey, Abh. d. K. Sächs. Ges. d. Wissensch. Bd. 23. S. 177. Kiesow, Arch. ital. de biol. t. 26. S. 418. v. Frey u. Kiesow, Zeitschr. f. Psych. Bd. 20. S. 127.

obgleich während längerer Zeit unveränderlich, hiervon doch ganz verschieden sein. Jedenfalls brauchen wir nicht an einen Einbruch auf Naturgesetze zu denken, denn es kann sehr wohl sein, dass das Leben aus den Tastkörperchen etwas wegschafft, welches sie verhindert, mit dem im Körperchen herrschenden Druck im Gleichgewicht zu bleiben. Im Lichte der sogleich zu erörternden v. Freyschen Hypothese ist dies sogar selbstverständlich.

Fassen wir obenstehendes zusammen, so ergibt sich, dass das Druckgleichgewicht und ganz allmähliche Änderungen desselben vom Drucksinne zwar nicht immer, aber doch gelegentlich wahrgenommen werden. Immerhin scheint mir die dabei in Betracht kommende Energiemenge ziemlich gross sein zu müssen, so dass man die Empfindlichkeit des Sinnes für derartige von einem kontinuierlichen Druck hervorgerufenen neuen Gleichgewichte nicht besonders scharf nennen kann.

Verlassen wir die stationären Zustände und kommen wir zu den veränderlichen. Handelt es sich um Druckflächen von einigen Millimeter, so scheinen bei übrigens gleich bleibenden Bestimmungen die Reizschwellen den Reizflächen annähernd proportional zu sein. Hieraus folgert v. Frey, dass der Druck eine Funktion des hydrostatischen Drucks sei (43, S. 204). Später haben v. Frey und Kiesow jedoch dargetan, dass bei Flächen, die etwas grösser genommen werden, auch bereits, wenn sie nur wenige Millimeter überschreiten, immer grössere Drucke zur Hervorbringung der Schwellenempfindung erforderlich sind. Hieraus entwickelte sich die Lehre von der Abhängigkeit der Reizgrösse vom Reizgefälle, auf welche wir sogleich zurückkommen (44).

Die bei Momentanreizen wirksame Energie ist von v. Frey gelegentlich seiner grossen Arbeit über Druckempfindung und Schmerz in einem orientierenden Versuch berechnet worden. Mittelst seiner Schwellenwage fand er wiederholt Druckschwellen von $\frac{24 \text{ mg}}{\text{mm}^2}$, d. h. einen Druckreiz von $0,24 \times 10^{-8} \text{ g}$ pro $\square \text{ cm}$. Die dabei auftretende Eindrückung der Haut überschritt, wie er sich durch besondere Versuche mit einem Fühlhebel überzeugte, nicht den Wert von $5 \times 10^{-8} \text{ cm}$ und war wahrscheinlich noch geringer. Hieraus berechnet er die in diesem Falle aufgewandte Arbeit auf $0,0006 \text{ g-mm}$ oder $6 \times 10^{-4} \text{ Erg}$ pro $\square \text{ cm}$.

Einer ähnlichen Bestimmung begegnet man bei Ziehen. Mittelst seiner Pendelästhesiometer fand er eine Stossschwelle von ungefähr $30 \text{ mgmm} = 3 \text{ Erg.}$, will diesen Wert jedoch nur als einen vorläufigen betrachtet wissen.

Die in der Form von Stössen oder mehr oder weniger plötzlich wechselnden Druckschwankungen dargebotene, mechanische Energie bringt in erster Linie umschriebene Volumänderungen, Deformationen zustande. In

welcher Weise letztere eine Nervenreizung bewirken können, ist nicht recht klar. Die gewöhnlich herbeigezogene mechanische Nervenreizung durch Fallhammer, oder moderner durch fallende Quecksilbertröpfchen, ist eine im Vergleich zur Sinnesreizung recht grobe Mutilation der Nerven. Die dabei in Anwendung kommenden Energiemengen sind ungeheuer gross und werden offenbar in recht unzweckmässiger Weise übermittelt. Viel wahrscheinlicher ist es, dass zwischen mechanischem Reiz und Nerven noch irgend ein Zwischenglied eingeschoben ist. Man sucht dasselbe auf guten Gründen, entweder in den Tastkörperchen oder in den Wurzelscheiden der Haare. Über das, was darin geschehen könne, existiert meines Wissens nur eine Hypothese, jene von Freys. Er sei gestattet, sie hier im ursprünglichen Wortlaut abzudrucken:

„Am wahrscheinlichsten halte ich die Erregung durch Konzentrationsänderungen, für welche verschiedene Gründe sprechen. Sie erregen den Nerven stark und andauernd ohne ihn zu schädigen; bei der Rückkehr zur normalen Konzentration wird auch die ursprüngliche Erregbarkeit bald wieder hergestellt. Nun lehrt der Versuch, dass die Entstehung von Druckempfindung an die Deformation der Haut gebunden ist, und dass sie ausbleibt, wenn die Haut in ihrer ganzen Dicke unter den gleichen, beliebig hohen Druck gesetzt wird, also ein Druckgefälle fehlt. Druckdifferenzen im Inneren der Haut führen aber zu Verschiebung der Gewebsflüssigkeit, wie das Zurückbleiben der Druckbilder beweist. Hierbei können auch Konzentrationsänderungen entstehen. Denkt man sich eine Lösung eingeschlossen in einen Raum, dessen Wände zwar für das Lösungsmittel, nicht aber für den gelösten Stoff durchgängig sind, so wird bei einer Drucksteigerung im Raume das Lösungsmittel austreten und die Konzentration steigen.“

Also: mechanische Energie, Deformation, Änderung des osmotischen Drucks.

Wenn man sich dieser Hypothese anschliesst, und vorläufig wird man v. Frey darin gerne folgen, ist es auch wieder die mechanische Energie im Ganzen, welche den nachher als Transformatoren wirksamen Drucksinnesorganen übertragen wird. Einmal den Sinnesorganen überliefert, ändert die Energie sich in einen unter allen Umständen positiven Druck um, dem die Sinnesepithelzellen fortwährend (kontinuierlicher Druck des stereognostischen Versuchs) intermittierend (vibrizierender Druck) oder vorübergehend (Stosswirkung) ausgesetzt sind.

Ist im Vorhergehenden die Bedeutung des Drucks als solcher ohne weiteres klargestellt, so ist auch gleichfalls massgebend die Druckkraft beim Weberschen Gesetz, das beim Drucksinne immer mittelst Gewichten gleichen Durchschnitts geprüft wird. Auch dann, auf diesen grösseren Flächen, fungieren die Druckkräfte als Reizgrössen.

Endlich kommt die Druckkraft zum Ausdruck in den Versuchen mit Reizhaaren. Dabei hat es sich rein empirisch unter Berücksichtigung eines ausserordentlich grossen Tatsachenmaterials jedoch herausgestellt, dass die Druckkraft des Haares erst die wirkliche Reizgrösse angibt, wenn sie zuvor noch durch eine empirische, dem Durchmesser des Haares proportionale Zahl dividiert worden ist. Nicht dem auf eine kleine Fläche angreifenden atmosphärischen Druck, sondern einer deformierenden Druckkraft entspricht der wirkliche Tastreiz.

Der Druck, dividiert durch eine dem Durchmesser des Tasthaares proportionale empirische Zahl, ist der Massstab der Reizung. Siehe hier das rein empirische Ergebnis der v. Freyschen Untersuchungen. Unter dieser Voraussetzung haben die Druckpunkte aller Hautflächen dieselbe, innerhalb gewisser Grenzen schwankende Empfindlichkeit. Auch Kiesow und Thunberg schliessen sich dabei an und zeigen in ausführlichen Tabellen, dass die Empfindlichkeit einer grossen Menge Druckpunkte wirklich derselben Grössenordnung ist.

Bei der Behandlung der Schallempfindlichkeit begegneten wir genau denselben Verhältnissen: Gleichmässige Empfindlichkeit aller Endorgane durch die ganze Tonleiter. Sowohl die der Reizschwelle entsprechende Energiemenge als die dadurch verursachten Schalldrucke zeigten sich derselben Ordnung. Wenn noch durch eine empirische Zahl dividiert werden soll, liegt kein Grund vor, sich diese für die nebeneinander geordneten, den Tastkörpern entsprechenden Sinneszellen verschieden zu denken. Die mechanischen Sinne stimmen also auf das Vollkommenste überein: Ähnlichkeit des Reizes (ein immer positiver Druck), Ähnlichkeit des Transformators (einige zusammengelagerte Epithelzellen), Gleichmässigkeit der Druckempfindlichkeit gilt für das eine Gebiet so gut wie für das andere. Allein ist, wie bereits hervorgehoben, der innere mechanische Sinn des Schalldrucks dem äusseren des Berührungsdruks bei weitem überlegen.

Sehr oft aber wird man in den v. Freyschen Arbeiten die Erregung auch als eine Funktion der am Orte der Tastkörperchen herrschenden Druckgefälle beschrieben finden. Dadurch wird erklärt, dass ein gleichmässig drückender, sehr ausgedehnter Körper hauptsächlich am Rande gefühlt wird (klassischer Versuch des in Quecksilber getauchten Fingers). Auch dass Zugwirkungen unter geeigneten Bedingungen die gleichen Empfindungen hervorrufen können, als ebenso starke Drucke, wird dadurch begreiflich. Endlich wird der Einfluss der Reizfläche auf die Reizgrösse hieraus abgeleitet.

Es machen sich also zwei Ansichten zu gleicher Zeit und, wie es scheint, mit gleichem Rechte geltend:

1. die Ansicht, dass der Druck das Massgebende sei,
2. die Ansicht, dass dem Druckgefälle diese Eigenschaft zukomme.

In manchen Fällen scheint das Erste, in anderen das Letzte zuzutreffen. Weil beides sich auf Tatsächliches gründet, habe ich hiergegen nichts einzuwenden.

Nur eine kleine Bemerkung möchte ich mir erlauben. v. Frey und Kiesow heben hervor, dass die Frage, ob und wie stark ein gegebenes Tastkörperchen von einer Deformation erregt werden kann, von zwei Grössen bestimmt wird, erstens von dem Werte des Druckgefälles an dem Orte des

Körperchens, zweitens von der Schnelligkeit mit der das Druckgefälle zeitlich entsteht. Sie vergleichen dann die tatsächlich vorliegenden Verhältnisse mit jenen bei der galvanischen Reizung und kommen dazu, das Druckgefälle mit dem elektrischen Strom in Parallele zu setzen. Sei p die reizende Belastung und r die Distanz zwischen Reizpunkt und Tastkörperchen, so stellt $\frac{dp}{dr}$ das Druckgefälle vor. Diesem $\frac{dp}{dr}$ wird nun das i (Stromstärke) der du Bois-Reymondschen und Hoorwegschen Formel an die Seite gestellt und ihr Verhalten in den verschiedenen experimentellen Bedingungen verglichen. Die Ausführungen sind höchst anregend und beleuchten manche schwierigen Punkte in der Physiologie des Drucksinnes, aber unmittelbar vergleichbar scheinen mir beide Grössen doch nicht zu sein. $\frac{dp}{dr}$ entspricht der Änderung des Intensitätsfaktors, während „ i “ nicht die Änderung eines Energiefaktors, sondern der Energiefaktor selber ist. Und ferner ist letzterer nicht der Intensitäts- sondern der Quantitätsfaktor. Im Wesen sind es also ganz verschiedene Dinge und auch formal verschieden, denn sie haben nicht die gleiche Dimension. Letztere Schwierigkeit bleibt auch dann bestehen, wenn man der Zerlegung der Energie in Faktoren jeden Wert absprechen wollte. Später hat Hoorweg (45) die von v. Frey und Kiesow (44) betonte Analogie weiter ausgearbeitet und auch den Einfluss der Ansteigedauer studiert, was v. Frey und Kiesow in Formeln zu tun unterlassen hatten. Auch er findet recht befriedigende Übereinstimmungen. Nun scheint es mir in hohem Grade überraschend und der Verfolgung überaus wert, dass die Eigenschaften zweier Systeme, jene der Druckwirkung und jene der galvanischen Reizung, die nämlichen quantitativen Beziehungen darbieten können, ohne identisch oder auch nur formal übereinstimmend zu sein.

Volum. Das Volum eines Systems ist ein Quantitätsfaktor. Mit dem Druck multipliziert, gibt er die sogenannte Volumenergie mit negativem Vorzeichen, die im Körper aufgespeichert, dem Potential der äusseren Kräfte das Gleichgewicht hält. Änderungen in diesem Quantitätsfaktor kommen dann auch im allgemeinen durch Variierung des Potentials der äusseren Kräfte zu stande. Wenn dabei eine gewisse Grenze überschritten wird, entsteht der Schmerz. Die eigentümlichen Beziehungen des Schmerzes zu dem Drucksinn erklären sich aus diesem Zusammenhang von selbst. Auch ist es klar, dass ohne Änderungen des Potentials der äusseren Kräfte keine Vermehrung oder Verminderung des Volums zu stande gebracht werden kann. Der chemische Schmerz lässt sich in dieser Weise nicht erklären, ebensowenig der elektrische und der thermische (46).

Temperatur. Während die stationären Energieströmungen, welchen der Körper ausgesetzt ist, sich im allgemeinen von aussen nach innen bewegen, ist das umgekehrte der Fall mit dem Wärmestrom. Wie bereits be-

merkt, bewegt sich, namentlich an den unbedeckt getragenen Körperteilen ein ziemlich starker Wärmestrom nach aussen und zwar grösstenteils durch Strahlung, weil wegen der geringen spezifischen Wärme der Luft die Leitung durch letztere dabei keinen sehr grossen Anteil haben kann.

Eine ausgezeichnete Arbeit über diesen Gegenstand hat zurzeit Masje (47) veröffentlicht. Er bestimmte, nach bolometrischer Methode, die vom menschlichen Körper stattfindende Ausstrahlung an den verschiedenen Stellen der Oberfläche und fand, für gewöhnlich unbedeckt getragene Körperteile, die konstantesten Resultate. Den in den Tabellen gegebenen Zahlen will ich einige mittleren Werte entnehmen und diese hier weiter verwenden. Für das Gesicht wurde in einem Fall ein Ausschlag des Bolometers von 89 Skalenteilen gefunden, entsprechend $0,9 \cdot 10^{-3}$ g Kalorie pro \square cm und pro Sekunde, für die Vola manus 100 Skalenteile, entsprechend $1 \cdot 10^{-3}$ g Kalorie pro \square cm und pro Sekunde. Diese Werte entfernen sich nur wenig von den früher mitgeteilten, von Atwater herrührenden Angaben über den mittleren Wärmeverlust des Körpers. Auch mit älteren, ähnlichen Daten sind sie in der schönsten Übereinstimmung, so dass sie ohne irgend ein Wagnis unseren weiteren Betrachtungen zugrunde gelegt werden können.

Für gewöhnlich unbedeckt getragene Körperteile erleiden daher an ihrer Oberfläche einen konstanten Wärmeverlust von 0,0009 à 0,001 g Kalorie pro \square cm und pro Sekunde. An diesen Stellen ist also der stationäre Zustand charakterisiert durch einen permanenten Wärmestrom von diesem konstanten, genau gemessenen Betrag. Eine leichte Änderung dieses Zustandes nehmen wir als Abkühlung oder Erwärmung wahr. Es fragt sich, wie gross die Änderung in minimo sein muss, damit sie zu unserem Bewusstsein kommt.

Die einzige zu diesem Zweck verwendbare Methode ist meines Wissens eine hübsche, in Upsalas Universitetsårsskrift 1900 (48) mitgeteilte Methode Thunbergs. Kleine Silberplatten von 4 \square cm Fläche und 100 bis 410 μ Dicke werden auf dünne Korklamellen montiert, welche letzteren an der unbedeckten Fläche eine kleine Korkhandhabe haben, an welcher sie mit der Pinzette angefasst werden können. Die Silberplatten werden bis zu einer gegebenen Temperatur erwärmt und rasch auf die Haut gestellt. Wenn man vorher die Hauttemperatur bestimmt hat, ist es leicht, die Wärmemenge zu berechnen, welche man in dieser Weise mit der Haut in Berührung bringt und wenigstens teilweise der Haut übermittelt. Eigentliche Schwellenwerte werden, so weit ich ansehen kann, im Original nicht gegeben. Ich habe darum welche im Verein mit ein paar Studenten bestimmt. Für die rechte Wange, in liegender Haltung (auf einer Lazarett-Tragbahre) wurde ungefähr 0,28 g Kalorie als mittlerer Schwellenwert gefunden und zwar für die Platten geringerer Dicke (die Hauttemperatur war dabei im Mittel 29° und die Temperatur, bis zu welcher die Silberplatten erwärmt, resp. abgekühlt werden mussten, betrug je nach ihrer Dicke 1 bis 6°). Pro \square cm ist dies 0,07 g Kalorie.

In einer anderen Versuchsreihe, wo statt der Silberplatten ein erwärmter oder abgekühlter Luftstrom genommen wurde, bekamen wir etwas kleinere Werte, auf welche ich in einer besonderen Publikation zurückzukommen mir vorgenommen habe.

Sowohl in der einen, wie in der anderen Weise gelangen wir selbstverständlich nicht genau zum Schwellenwert. In den Silberplatten, auch den dünnsten, bleibt immer noch Wärme zurück, die nicht mit berechnet wird; bei den Versuchen mit dem Luftstrom schleicht wieder ein anderer Fehler (die während eines Teils der Reaktionszeit verloren gehende Luftwärme) ein. Die mittlere Schwelle liegt also bedeutend niedriger als 0,07 g Kalorien. Es ist nicht unmöglich, dass sie 10 mal niedriger gestellt werden muss. Es ist daher nicht leicht zu sagen, mit welchem Betrag der stationäre Zustand des Energiestroms erhöht oder erniedrigt werden muss, um eine Schwellenempfindung zustande zu bringen. Wir werden jedoch nicht fehl gehen, wenn wir ihn ungefähr von derselben Ordnung annehmen, als der normale Energiestrom selber. Denn wir fanden:

1. nach Masje für das Gesicht 0,0009 g Kalorie pro \square cm und pro Sekunde. Mit Thunbergs Silberplatten daselbst 0,07 g Kalorie pro \square cm und pro Sekunde (Momentanreiz);
2. nach Masje für die Vola manus 0,001 g Kalorie pro \square cm und pro Sekunde. Mittelst erwärmten oder abgekühlten Luftstroms 0,03 g Kalorie pro \square cm und pro Sekunde.

Die Zahlen sind gewiss nicht gleich, gehen jedoch nicht sehr weit auseinander. Sie entsprechen ungefähr der Reizschwelle. Über die Reizhöhe findet man in der Abhandlung von Thunberg selber einige Notizen. Offenbar liegen bei diesem Sinne Reizschwelle und Reizhöhe verhältnismässig dicht bei einander, denn nähert man sich den extremen Temperaturen, so mischt sich bald Schmerz und paradoxe Empfindung ein. Eine weitere Eigentümlichkeit der Temperatursinnesorgane ist die ihnen zukommende Adaptationsfähigkeit, über welche wir uns aber, als nicht zu unserem Thema gehörig, nicht verbreiten wollen.

Über das Verhalten gegenüber Gleichgewicht, stationärem Zustand und veränderlicher Strömung der Wärmeenergie können wir uns recht kurz fassen. Temperaturgleichgewichte kommen selbstredend nicht zur Wahrnehmung und stationäre Strömungen nur in extremen Fällen (Zug, starke Abkühlung, tropische Hitze). Die veränderlichen Wärmeübergänge bilden, wie allgemein bekannt, den Ausgangspunkt zahlreicher vasomotorischer und sekretorischer Reflexe, die für die Wärmeregulierung von allergrösster Wichtigkeit sind. Die Reflexempfindlichkeit ist auf diesem Gebiete wahrscheinlich viel feiner als die bewusste Empfindlichkeit. Beim Blinzelreflex lässt sich dies leicht

dartun. Die geringste Abkühlung genügt hier den Reflex auszulösen. So entsteht die Möglichkeit, dass die leichte fortwährende Abkühlung der Konjunktiva die normale Ursache des Blinzeln wird, ohne dass wir im gewöhnlichen Leben auch nur die geringste Empfindung haben¹⁾.

Über die feineren Änderungen, welche die als Reiz zu- oder abgeführten Wärmemengen in dem Hautsinnesorgane zustande bringen, ist kein tatsächliches Material zusammengetragen. Durch die Zufuhr werden die Wärmepunkte, durch die Abfuhr die Kältepunkte gereizt, aber die Art und Weise, in welcher dies stattfindet, ist völlig unbekannt. Gewöhnlich schreibt man die Wirkung den Temperaturänderungen zu, denen die Sinnesorgane unterliegen oder nimmt an, dass die Eigentemperatur der letzteren im Vergleich zu einem gewissen festen in der Ruhe eingenommenen Nullpunkt das Entscheidende ist. In beiden Fällen wäre es also der Intensitätsfaktor oder eine Funktion desselben, welcher den Reiz herzugeben hat.

Wärmekapazität²⁾. Es ist, wie soeben bereits angedeutet, eine Streitfrage in der Physiologie, ob der Kälte- und Wärmereiz auf Änderungen der Hauttemperatur in der Zeit oder auf die Hauttemperatur selber zurückzuführen sei. Die berühmten Namen Webers und Herings verbinden sich an diese beiden einander gegenüberstehenden Hypothesen. Der neueste Bearbeiter des Gegenstandes Thunberg (in Nagels Hdb.) schliesst sich der Weberschen Lehre an und zwar hauptsächlich, weil sie keinen langsam sich verschiebenden Nullpunkt erfordert. Ich habe gegen Thunbergs Ansicht nichts einzuwenden, möchte aber hervorheben, dass beim näheren Eindringen in den Gegenstand die von ihm verteidigte Hypothese mehr verwickelte morphologische Substrate notwendig macht, als die Heringsschen. So kann, wie mir scheint, die Annahme wenigstens zweier sich beteiligender und in Wechselwirkung tretender Gebilde, z. B. Epithelzelle und Nervenbüschel, nicht umgangen werden. Dann aber wird die Reizung von der Verteilung der Wärmezufuhr oder Abfuhr über diese beiden von ihrem Kapazitätsverhältnis abhängen. Einem ähnlichen Gedanken gibt auch Thunberg Ausdruck, wenn er die endgültige Entscheidung der Frage aufschieben will, bis die physikalischen Konstanten für die Hautschichten vollkommen scharf bekannt geworden sind. Bei solchen Bestimmungen wird man hauptsächlich der Wärmekapazität resp. Entropie seine besondere Auf-

1) L. J. Lans, Onderz. Physiol. Lab. Utrecht (5). III. S. 304.

2) Obgleich in den einleitenden Worten zu § 3 die sogenannten normalen Zustandsgrößen als Druck, Volum, Temperatur und Entropie aufgeführt wurden, wähle ich hier zur Überschrift der jetzigen Bemerkungen den Namen Wärmekapazität. Die beiden Begriffe Entropie und Wärmekapazität decken sich keineswegs. Die Entropie S wird am einfachsten definiert durch die Formel $dS = \frac{dq}{T}$, die Wärmekapazität C durch die Formel $C = \frac{dq}{dT}$, (q = Wärme). Erstere ist der Quantitätsfaktor der Wärme bei gleichbleibender Temperatur, letztere bei veränderlicher Temperatur. ($dq = T dS$ und $dq = C dT$.)

merksamkeit zu widmen haben. Es ist dann nicht ausgeschlossen, dass dieser Quantitätsfaktor der Wärme bei der zukünftigen quantitativen Behandlung der Kälte- und Wärmereizung eine grössere Bedeutung bekommen wird, als ihm bisher unter der Herrschaft der Heringschen Lehre zuteil geworden ist.

§ 4. Chemismus.

Dass jede Übertragung chemischer Energien immer auf Nahewirkung beruhen muss, daran ist wohl nie gezweifelt und es ist ganz in Übereinstimmung hiermit, dass an dem auf unmittelbare chemische Einwirkung reagierenden Sinn die Nahewirkung sehr klar zutage tritt. Dieser Sinn ist der Geschmackssinn und die Energieübertragung von seiten der schmeckenden Körper auf das Sinnesorgan hat, wie allgemein angenommen, in den Schmeckbechern an die Schmeckzellen statt.

Die Möglichkeit der Übertragung einer besonderen Art der chemischen Energie hängt selbstverständlich von einer Reihe Bedingungen ab, wie Löslichkeit des schmeckenden Stoffes im Mundschleim oder Speichel, das Eindringen desselben in die Schmeckzellen, der Möglichkeit einer Wechselwirkung des aufgenommenen Schmeckstoffs mit der inneren Energie der bereits vorhandenen Zellsubstanz usw. Bei gegebener Möglichkeit einer Übertragung muss der Intensitätsfaktor der chemischen Energie auch noch eine genügende Grösse besitzen, um, dem passiven Widerstande des Systems gegenüber, den Übergang auch wirklich zu veranlassen. Diese Formulierungen der tatsächlichen Verhältnisse werden vielen weniger mystisch klingen, wenn man statt Intensitätsfaktor hier einfach Affinität setzt, was vollkommen erlaubt ist, weil die Affinität gerade überall als Intensitätsfaktor der chemischen Energie auftritt, während die Masse als Quantitätsfaktor gilt. (Man vergl. 50, 52, 53.)

Die bis jetzt bekannten Schwellenwerte des Geschmackssinnes habe ich in Bd. II b der Ergebnisse S. 716 zusammengestellt. Die in den Schwellenwerten vorhandene, chemisch wirksame, innere Energie, von welcher die gustatorisch wirksame Energie jedenfalls einen Teil ausmacht, lässt sich bestimmen 1. indem man sie vollständig in Wärme überführt, d. h. den Schmeckstoff verbrennt, 2. indem man sie in elektrische Energie verändert. Die erste Methode lässt sich anwenden auf das Saccharin. Die Verbrennungswärme desselben ist nach Landolt und Börnsteins physikalischen Tabellen 4055 g-Kalorien pro g, also für 0,0005 mg (Lombroso und Ottolenghis Reizschwelle) 2.10^{-6} g-Kalorie. Die innere Energie der zum Minimum perceptibile ausreichenden kleinen Menge Saccharin ermisst sich also auf 84 Erg. Welcher Teil dieser Energiemenge von 84 Erg. nun gustatorische Bedeutung hat, ist uns völlig unbekannt. Indem man die Schmeckstofflösung, die den Innenraum eines Schmeckbechers ausfüllt, als Flüssigkeit und die Schmeck-

zelle als ein System coexistenter Phasen auffasst, wird zwar die Möglichkeit geöffnet, sich über das Eindringen des Schmeckstoffes in die Schmeckzellen klarere Vorstellungen zu bilden, aber einen tieferen Einblick in die im Inneren der Zelle sich abspielenden Vorgänge gibt die Phasenlehre vorläufig nicht. Eine Aufklärung in dieser Hinsicht ist nur von quantitativen physiologischen Forschungen zu erwarten. Leider sind die Haycraftschen (49) und Sternbergschen (50) Bestrebungen, die gustatorisch wirksame Energie auf bestimmte Konstellationen in Moleküle zurückzuführen, bis jetzt nur qualitativer Natur. Exakte Schwellenbestimmungen chemisch verwandter Schmeckstoffe versprechen in dieser Richtung recht viel.

Die Energieübertragungen, die an den Organ-Empfindungen zugrunde liegen: Lageempfindung der Glieder, statischer Sinn, Durst usw. lassen eine ähnliche Behandlung, als oben für die „normalen“ Zustandsgrößen durchgeführt ist, zu. Weil sie jedoch zu viel Hypothetisches erhalten müssten, sehen wir davon ab, sie bereits jetzt unternehmen zu wollen. Vielleicht, dass sich später, wenn das Beobachtungsmaterial reichlicher geworden ist, die Gelegenheit hierzu darbietet.

§ 5. Schluss. Das Wesen der massgebenden Reizgrößen.

Wenn wir das bisher Gesammelte überblicken, fällt es unmittelbar auf, wie ungemein verschiedene Dinge in den Untersuchungen als Sinnesreize angesehen worden sind. Das eine Mal war es eine mehr oder weniger scharf gemessene Energiemenge, das andere Mal eine Kraft, noch wieder ein anderes Mal die Änderung einer Kraft nach dem Ort oder nach der Zeit oder endlich Größen, die weder als Energieformen, noch als Kräfte angesehen werden können. Es hat seinen Nutzen, die verschiedenen, in der Literatur niedergelegten Anschauungen und tatsächlichen Ergebnisse hier noch einmal nebeneinander zu stellen und von unserem Standpunkte aus zu beleuchten. Es lässt sich erwarten, dass uns dann alles unter einem ganz anderen Lichte erscheinen wird, als gewöhnlich bei der Detailforschung der Fall ist.

Man kann die von den Autoren angenommenen Reizgrößen nach zwei Grundsätzen ordnen:

1. nach ihren Dimensionen, bezogen auf die Grundeinheiten des Länge-Mass-Zeit-System,
2. nach dem Helm-Ostwaldschen System der Energiefaktoren.

Wir wollen beides versuchen.

A. Ordnung nach den Dimensionen.

Licht. Das Licht wird im allgemeinen nach Meterkerzen gemessen. Eine Normalkerze oder Hefnerlampe, die sich in einer Entfernung von 1 m

befindet, gilt als Einheit. Die Hefnerlampe (Amylacetatlampe) sendet eine feste Energiemenge aus, welche eine derartige Grösse hat, dass auf ein in 1 m horizontaler Entfernung befindliches \square cm eine bolometrisch bestimmte Energiemenge von $21,4 \cdot 10^{-8}$ g-Kalorie pro Sekunde kommt (K. Ångström). Nur ein Teil dieser Energie ist sichtbar und zwar ungefähr 1 %. Der Energietransport der sichtbaren Strahlen beträgt genau berechnet:

$$20,6 \times 10^{-8} \frac{\text{g-Kal.}}{\text{cm}^2 \text{Sek.}} = 8,65 \frac{\text{Erg.}}{\text{cm}^2 \text{Sek.}}$$

Hiermit ist die Einheit der Lichtstärke gegeben und alle anderen, photometrisch bestimmten Lichtstärken können nach diesem Massstabe in absolute Einheiten umgerechnet werden. Da nun allgemein die Lichtstärken als Reizgrössen gelten (man denke an die Nachprüfungen des Weberschen Gesetzes, an die Schwellenbestimmungen im Försterschen Apparat usw.), so ist es deutlich, dass die Reizgrösse, welche für die Erregung unseres Auges massgebend ist, die Dimensionen einer Energiemenge pro \square cm und pro Sekunde haben muss.

Die Dimensionen einer Energie werden, wie gesagt, im Länge-Masse-Zeit-System auf die drei Grundeinheiten bezogen, als welche in üblichem Masssystem der Centimeter, das Gramm und die Sekunde anzusehen sind. Die Anzahl Grundeinheiten der Länge werden ganz allgemein durch die algebraische Zahl l , jene der Masse durch die algebraische Zahl m , und jene der Zeit durch die algebraische Zahl t vorgestellt.

Für eine besondere Art der Energie lassen sich die Dimensionen sehr leicht feststellen, nämlich für die kinetische Energie. Ihre Formel ist bekanntlich:

$$E = \frac{1}{2} m v^2.$$

Die Dimension von $\frac{1}{2}$ ist als die einer reinen Zahl $[z] = 1$; die Dimension von m $[m] = m$; die Dimension von v^2 , weil eine Geschwindigkeit immer als eine Länge dividiert durch die Zeit aufgefasst werden kann:

$$[v^2] = \frac{l^2}{t^2} = l^2 t^{-2}$$

Die Dimensionen der kinetischen Energie sind daher:

$$[E_{\text{kin}}] = l^2 m t^{-2}$$

Dann sollen jedoch allen anderen Formen der Energie gleichfalls diese Dimensionen zugelegt werden, sonst könnte man sie rechnerisch nie gleichsetzen. Daher ist ganz allgemein:

$$[E] = l^2 m t^{-2}$$

Wird diese Energie über eine Fläche verteilt, so ist sie durch l^2 , die Dimensionen einer Fläche zu dividieren, wenn man die Menge pro cm^2 zu kennen wünscht. Reduziert man sie dazu noch auf die Einheit der Zeit, so hat man sie noch über t Sekunden zu verteilen. Auf die Einheit der

Fläche und die Einheit der Zeit bezogen, ist die Dimension der Einheitsenergie offenbar:

$$[E_1] = m t^{-3}$$

Die soeben genannten Dimensionen gelten für alle Energieformen, sobald man sie auf Länge-, Masse- und Zeiteinheiten zurückgeführt denkt. Freilich ist die Operation nicht immer physikalisch ausführbar. Aber auch in einem solchen Fall steht es natürlich frei, die Energie als in den Dimensionen gegeben, vorauszusetzen. Letzteres wollen wir hier tun, was die Lichtenergie angeht, es dahin gestellt sein lassend, ob die Elektrodynamik mit ihren scheinbaren Massen, Geschwindigkeiten und cyklischen Bewegungen bestimmter Periodik, nicht im stande wäre, die Aufgabe endgültig zu lösen. Wir nehmen an, dass es geschehen wäre und legen der Lichtenergie a priori die Dimensionen

$$[E] = l^2 m t^{-2} \text{ und } [E_1] = m t^{-3}$$

bei.

Schall. Der Schall ist bisher teils an der Schallquelle, teils am Empfangsorte gemessen worden. In beiden Fällen geschah es in Energieeinheiten. Auch hier ist die Reizgrösse also eine Energie. Der an der Quelle (Stimmgabel, Orgelpfeife) gemessenen Grösse kommt die Formel einer Energie pro Zeiteinheit zu. Am Empfangsorte als Schallstärke pro \square cm und pro Sekunde betrachtet, wie z. B. in den Versuchen Weads geschehen ist, bekommt sie durch Dividierung mit l^2 und t die Dimensionsformel $[E_1] = m t^{-3}$.

Die Form einer Schallbewegung behält die Energie, wie gewöhnlich angenommen, bei, bis sie, an der Membrana basilaris angelangt, nach der Resonatorhypothese analysiert und zur Resonanz in den durch ihre Spannung und Belastung abgestimmten Querfasern der Membran verwendet wird. Auch das Mitschwingen der Fasern ist noch Schall. Von jenem Augenblick an jedoch, so kann man sich vorstellen, wirkt ein Teil der Energie in der Form einer Druckarbeit.

Die Dimensionen einer Kraft sind leicht durch folgende Überlegung bestimmbar. Wir begegneten bereits mit den Dimensionen einer Geschwindigkeit, d. h. eine Länge, dividiert durch eine Zeit, $[v] = l t^{-1}$. Die Dimensionen einer Beschleunigung, d. h. die Derivierte der Geschwindigkeit nach der Zeit, ist dann $[g] = l t^{-2}$. Da jedoch eine Kraft definiert wird als das Produkt aus Masse und Beschleunigung, sind ihre Dimensionen:

$$[F] = l m t^{-2}$$

Noch eine dritte Auffassung wurde, wie der Leser sich erinnert, verteidigt und zwar von Stefanini. Nach ihm wäre die Bewegungsgrösse mv massgebend. Die Dimensionen der Bewegungsgrösse¹⁾ aber gehen ohne weiteres aus der Formel $G = m \cdot v$ hervor als

$$[G] = l m t^{-1}$$

¹⁾ Was hier gemeint ist, ist die Bewegungsgrösse der Mechanica. Es existieren noch andere Bewegungsgrössen, z. B. die elektromagnetische Bewegungsgrösse mit der Dimension einer Kraft.

Geruch. Die Intensität eines Geruchreizes wird in der empirischen Olfaktometrie nach Olfaktien gemessen. Diese Grösse gibt das Minimum perceptibile eines festen oder in Wasser oder in Paraffin gelösten Riechstoffs in cm Zylinderlänge der riechenden Oberfläche des Riechmessers an. Da der olfaktometrische Zylinder jedoch einen unveränderlichen Durchmesser hat, entspricht dieser Zylinderlänge eine riechende Fläche ganz bestimmter Grösse.

Da der Luftstrom sich ferner mit einer messbaren Geschwindigkeit (beim natürlichen Riechen mit 100 bis 200 cm pro Sekunde, beim Laboratorium-Versuch mit 30 bis 70 cm pro Sekunde) über die Oberfläche, aus welcher die Verflüchtigung stattfindet, bewegt, so übt auch die Zeit ihren Einfluss.

Endlich hängt der Wert des Reizes auch noch von der Verflüchtigung der riechenden Teilchen d. h. von einer Masse in einer Zeit ab. In einer früheren Abhandlung kam ich zu der empirischen Formel Reizgrösse = odorimetrischer Koeffizient $\times \frac{\text{Zylinderlänge}}{\text{Luftgeschwindigkeit}} \times \text{Umkreis der duftenden Fläche}$. Sie führt zwar zu einer Dimensionsformel, in welcher l, m und t vorkommen, aber über deren Exponenten durch die Anwesenheit einer nicht weiter in den Grundeinheiten definierbaren Konstante Unsicherheit besteht und vorläufig bestehen bleiben muss. Aus allgemeinen Gründen ist die Olfaktie wahrscheinlich eine Energie.

Druck. Der Reiz des Drucksinnes wird für gewöhnlich nicht als eine Energie aufgefasst. Beim klassischen Weberschen Versuch, mit den aufgesetzten Gewichten, gleicher mit Tuch bekleideter Grundflächen, ist es gewiss eine richtige Kraft, welche als Reizgrösse auftritt und gemessen wird. Ihre Dimension ist $[F] = 1 \text{ m t}^{-2}$. Bei v. Freys Reizhaarversuchen wird die Kraft durch eine empirische Zahl, der Dicke des Reizhaares entsprechend, dividiert. Man könnte daher glauben, dass das rechte Glied m t^{-8} geschrieben werden muss. In Wirklichkeit liegen die Verhältnisse bei einem gebogenen Haar weit verwickelter und lässt sich die Dimensionsformel vorläufig nicht gut angeben. Deutlicher gestaltet sich die Sache bei denjenigen Versuchen v. Freys, wo er den Druck pro Flächeneinheit als die Reizgrösse ansieht. Hier muss das rechte Glied der Kraftdimensionsformel durch l^2 dividiert werden und entsteht also:

$$[P_1] = l^{-1} \text{ m t}^{-2}.$$

Noch anderen Reizgrössen begegnen wir auf diesem Gebiet. Manchmal haben v. Frey und Kiesow sich veranlasst gesehen, das Druckgefälle und die Änderungsgeschwindigkeit des Druckes als das Massgebende in Rechnung zu bringen. Dann werden die Dimensionen¹⁾:

$$\left[\frac{dP_1}{dl} \right] = l^{-2} \text{ m t}^{-2} \text{ oder } \left[\frac{dP_1}{dt} \right] = l^{-1} \text{ m t}^{-3}$$

¹⁾ Zeitschr. f. Psych. Bd. 20. S. 133.

je nachdem das Druckgefälle nach dem Ort oder nach der Zeit genommen ist.

Wärme. Beim Kälte- und Wärmesinn wird in erster Linie die Temperatur als Reiz angesehen. Nach der kinetischen Gastheorie hat die Temperatur die Dimension einer Energie. Dies lässt sich deutlich machen, wenn man sich überlegt, dass die Wärme Q in der Thermodynamik als das Produkt von Temperatur und Entropie gilt:

$$Q = S \cdot T.$$

Nun liegen über die mechanische Bedeutung der Entropie wichtige Arbeiten von Boltzmann und Planck vor. Nach ersterem ist die Entropie der Logarithmus einer Wahrscheinlichkeit und nach Planck, so weit ich ihn verstehen kann, die Wahrscheinlichkeit eines Zustandes des Systems selber. In beiden Fällen ist die Entropie eine reine Zahl, denn eine Wahrscheinlichkeit kann keine Dimensionen im Länge-Masse-Zeit-System besitzen. Wenn jedoch S als einer reinen Zahl die Dimension 1 zukommt, muss T die Dimension einer Energie haben, denn $Q = S \cdot T$. Also:

$$[T] = l^2 m t^{-2}$$

Ausser der Temperatur kann auch ein Temperaturgefälle die Ursache eines Kälte- oder Wärmereizes werden. In diesem Falle ändert sich die Dimension in:

$$\left[\frac{T}{t} \right] = l^2 m t^{-3}$$

Chemische Reize. Für die Geschmacksreize dürfen wir, so weit bekannt, die chemische Affinität als das Massgehende ansehen, denn die schöne Versuchsreihe Corins (50) und die neueren Untersuchungen Richards, Kiesow und Höbers (52), Kahlenbergs (53) usw. haben deutlich dargestellt, dass bei gleicher Anzahl Grammmoleküle die stärkeren Säuren intensiver sauer schmecken als die schwächeren. Misst man die chemische Affinität durch den Dissoziationsgrad der Lösungen, so wäre das Massgebende einfach die Anzahl der freien H-Ionen pro Flächeneinheit.

Künstliche Nervenreize. Unter den künstlichen Nervenreizen sind bisher quantitativ, für unseren Zweck, fast nur elektrische Reize verwendet worden. Wir wollen daher auch allein für sie die Dimensionen festzustellen versuchen.

In Kondensationsversuchen gilt die Quantität der Elektrizität als Reizgrösse (Hoorweg, Dubois, G. Weiss). Ihre Dimensionen im elektrostatischen System leitet man am einfachsten in folgender Weise ab:

1) Auerbach, Kanon der Physik, Leipzig 1899, S. 136, führt ausser der an anderer Stelle, l. c. S. 218, mitgeteilten Dimension $l^2 m t^{-2}$ auch noch die Dimension eines Geschwindigkeitsquadrat $l^2 t^{-2}$, als der Temperatur als solcher zukommend, an. Definiert man die Temperatur als die mittlere lebendige Kraft der Schwerpunktsbewegung der Molekeln, so hat sie selbstverständlich ohne weiteres die Dimension einer lebendigen Kraft, also $[E_{kin}] = l^2 m t^{-2}$.

Man denke sich zwei elektrische Massen e_1 und e_2 in einer Entfernung l von einander, so ist nach dem Coulombschen Gesetz

$$F = k \frac{e_1 e_2}{l^2}$$

worin k eine Konstante (die Dielektrizitätskonstante).

Weil F eine Kraft ist, kommt ihr die Dimension $l \, m \, t^{-2}$ zu, m. a. W. auch das rechte Glied besitzt diese Dimension.

Nehmen wir nun aber willkürlich an, k sei eine reine Zahl und besitze als solche die Dimension $[z] = 1$ und setzen wir ferner des bequemeren Überblicks wegen $e_1 = e_2$, so bekommt man:

$$e^2 = \frac{1}{k} F \times l^2$$

oder in Dimensionen

$$[e] = \sqrt{1 \cdot l \cdot m \cdot t^{-2} \cdot l^2} = \sqrt{l^3 \cdot m \cdot t^{-2}} = l^{\frac{3}{2}} m^{\frac{1}{2}} t^{-1}$$

Die Quantität aber ist mit einer elektrischen Masse identisch; multipliziert mit dem elektrischen Potential ergibt sie die elektrische Energie.

Ferner erscheint in den Formeln die Stromstärke. In der ältesten der Erregungsformeln, jener der Bois-Reymonds, begegnet man nicht der Grösse selbst, sondern ihrem ersten Derivate nach der Zeit

$$R = k \frac{di}{dt}$$

wenn R die Reizgrösse, i die Stromstärke, t die Zeit und k eine Konstante ist. Die Dimensionen einer Stromstärke sind, weil $i = \frac{e}{t}$, worin e die durch den Querschnitt wandernde Elektrizitätsmenge und t die Zeit:

$$[i] = l^{\frac{3}{2}} m^{\frac{1}{2}} t^{-2}.$$

Daher für unseren Fall:

$$[R] = l^{\frac{3}{2}} m^{\frac{1}{2}} t^{-3}.$$

Anders in der auf Ströme bezug nehmenden Hoorweg'schen Formel, die, seit sie 1892 zum ersten Male vorgeschlagen wurde, immer mehr Beachtung gefunden und die du Bois-Reymond'sche fast ganz verdrängt hat. Vollständig ausgeschrieben lautet sie $R = a_0 i e^{-bt}$, worin R die Reizgrösse, i die Stromstärke, t die Zeit, e die Grundzahl der natürlichen Logarithmen und a_0 und b zwei Konstanten (a_0 Anfangserregbarkeit, b Extinktionskoeffizient). Hoorweg selber stellt sie in einem Aufsatz mit Th. Ziehen in der Form $R = ki$ der du Bois-Reymond'schen $R = k \frac{di}{dt}$ gegenüber. Weil (siehe oben) $[i] = l^{\frac{3}{2}} m^{\frac{1}{2}} t^{-2}$, soll es daher — sofern man von der Dimension des k absieht — für die Reizgrösse heissen:

$$[R] = l^{\frac{3}{2}} m^{\frac{1}{2}} t^{-2}.$$

Noch eine dritte Formel ist versucht worden und zwar von Wertheim-Salomonson (57). Sie lautet:

$$\text{Effekt} = a (1 - e^{-b(R-c)}),$$

worin a das Maximum des Effekts, R der Reiz, b die Zuwachskonstante, c der untere Schwellenwert, e wieder die Grundzahl der natürlichen Logarithmen. Aus der Formel selber lassen sich die Dimensionen nicht hernehmen, denn $-b(R-c)$ ist als Exponent eine reine Zahl und über die Dimensionen von b wird nichts ausgesagt. Wir tun daher am besten, das Wertheim-Salomonsche Gesetz vorläufig aus unseren Überlegungen zu bannen, um es später zu berücksichtigen, wenn wir die Art und Weise, in welcher die Energiefaktoren in den Formeln enthalten sind, nachzugehen haben.

Nach diesen kurzen Bemerkungen wollen wir, der besseren Übersicht wegen, die Dimensionen der Sinnesreize tabellarisch zusammenstellen (siehe Tabelle I).

Aus der Durchmusterung der Tabelle geht hervor, dass nicht weniger als 10, eigentlich, wenn man die Kondensatorerregungen mitrechnet, 11 verschiedene Arten der Sinnesreize in Anwendung kommen.

Die scheinbaren Fernwirkungen (Licht, Schall, Geruch) haben sicher Reizgrößen, denen die Dimension einer Energie zukommt. Auch andere Reizarten sind denkbar, sowohl solche, welche die Dimension einer Kraft, als die, welche die Dimension einer Bewegungsgrösse haben.

Der Tastsinn hat merkwürdigerweise fünf in ihrem Wesen verschiedene Reizformen. Die Dimension einer Kraft und die Dimensionen von den Abgeleiteten einer Kraft sind repräsentiert.

Der Kälte- und Wärmesinn hat je zwei Reizarten, der Geschmack eine und die künstlichen elektrischen Reize zwei ganz auf sich selbst stehenden, mit allen früheren gar nicht verwandten Formen.

Gewiss ein sehr merkwürdiges Resultat!

B. Ordnung nach den Energiefaktoren in Helm-Ostwaldschem Sinne.

Licht. Wie bei der Behandlung der Dimensionen bereits hervorgehoben, kann man im Lichtreiz schwerlich etwas anderes sich vorstellen, als eine gewisse Menge Lichtenergie pro Flächen- und Zeiteinheit. Die verschiedenen photochemischen Hypothesen schliessen jeden Gedanken an etwas anderes aus, noch davon abgesehen, dass wir die Energiefaktoren der Lichtbewegung gar nicht kennen. Bei Untersuchungen, wie die von Wertheim-Salomonson und Schoute über den Zusammenhang zwischen dem Reizungsgesetze und dem Gesetze Weber-Fechners — wir heben gerade diese Untersuchung hervor, weil die Autoren von einem Quantitätsgesetz ausgehen — und bei zahllosen anderen wird die Beleuchtung immer in Meterkerzen gemessen.

Tabelle I.
Die Dimensionen der Sinnesreize im Länge-Masse-Zeit-System.

	Dimension einer Energie $[E] = l^2 m t^{-2}$	Dimension eines Effektes pro Einheit der Fläche und der Zeit $[F_t] = m t^{-2}$	Dimension der Änderung der Energie nach der Zeit $\left[\frac{dE}{dt}\right] = l^2 m t^{-3}$	Dimension einer Kraft $[F] = l m t^{-2}$	Dimension einer Bewegungsgröße (rein empirisch)	Dimension eines Einheitsdrucks (atmosphärischer Druck) $[P_1] = l^{-1} m t^{-2}$	Dimension der Änderung eines Einheitsdrucks nach dem Ort $\left[\frac{dP_1}{dl}\right] = l^{-2} m t^{-2}$	Dimension der Änderung eines Einheitsdrucks nach der Zeit $\left[\frac{dP_1}{dt}\right] = l^{-2} m t^{-3}$	Dimension einer Bewegungsgröße (g) = $l m t^{-1}$	Dimension einer Stromstärke $[i] = l^2 m^{1/2} t^{-1}$	Dimension der Änderung einer Stromstärke nach der Zeit	Bemerkungen
Licht		Lichtstärke ¹⁾										1) Die Hefenlampe gibt auf 1 Meter Entfernung an sichtbaren Strahlen 865 Erg/cm² Sek.
Schall		Schallstärke		Schalldruck am Fusse des kussenen Pfeifers ²⁾					Schallreiz nach Stefanini			2) $P = \frac{E}{l}$.
Geruch	Anzahl Olfaktionen			Lokaler Druck der aufgesetzten Gew.m. gleicher Grundfläche beim Weber'schen Versuch	Lokaler Druck der v. Frey'schen Reizhaare	Hydrostatischer Druck	v. Frey'sches Druckgefälle	v. Frey's Belastungsgeschwindigkeit in den Versuchen mit der Schwellenwage				3) Hat die Dimension einer Energie, da $q = ST$ und $s = Entropie$, nach der kin. Gastheorie, eine Wahrscheinlichkeit, also eine reine Zahl ist.
Wärme	Temperatur ²⁾		Temperaturgefälle									
Geschmack	Ein Teil der inneren Energie der gelösten Schmeckstoffe											
Künstliche Reize	Mechanische									Hoorweg, G. Weiss	du Bois-Reymond	

Schall. Auch der Schallreiz ist, wie schon wiederholt erörtert, eine Energie. Am Fusse des äusseren Pfeilers wird die Schallbewegung jedoch teilweise in eine Druckwirkung umgeändert und es fragt sich, ob unter diesen neuen Bedingungen die Reizgrösse noch wohl als eine Energie aufgefasst werden kann. Ohne Frage ist der Druck eine Intensität und zwar die Intensität der Volumenergie $p v$, wenn wir der v. Freyschen Hypothese folgen.

Geruch. Unter Hinweis auf unsere früheren Ausführungen, wobei wir den Geruchsreiz als den olfaktorisch wirksamen Teil der inneren Energie der Moleküle aufgefasst haben, hat es seine Berechtigung, den Reiz des Geruchssinnes unter die Energien zu ordnen.

Druck. Der Druck in der Form, in welcher er zu sinnesphysiologischen Versuchen experimentell verwendet wird, ist eine Intensität. Durch ihn bewirkt die Druckenergie eine oft wahrnehmbare Deformation der Haut. Ein Teil der letzteren fällt den Tastkörperchen zu und infolgedessen entsteht der Tastreiz. Das unmittelbar Erregende liegt hier also wieder entweder in der Druckenergie oder in der Druckkraft.

Wärme. Auch für die Wärmeenergien liegen die Verhältnisse klar zutage. Im Helm-Ostwaldschen System ist die Wärme eine Energie, die Temperatur eine Intensität. Insoweit existiert ein prinzipieller Unterschied zwischen beiden. Da jedoch die Wärmekapazität der Nervenendigungen aller Wahrscheinlichkeit nach während der Versuche konstant bleibt, besteht auch hier Proportionalität zwischen Energie und Intensitätsfaktor. Für die Haut als Ganzes trifft dies jedoch nicht mehr zu, da die Blutmenge in derselben bei Kälte- und Wärmereizung stark variiert. Deshalb sei man hier auf seiner Hut und betrachte die beiden konkurrierenden Ansichten nicht als identisch.

Chemische Reize. Bei den Geschmacksreizen wirkt entweder ein Teil der inneren Energie oder die chemische Affinität. Im ersteren Falle ist der Reiz eine Energie, im letzteren eine Intensität. Inwieweit beide für die in Frage kommenden Schmeckstofflösungen proportional sind, lässt sich schwer bestimmen und auch hier muss die Frage der Gleichwertigkeit der beiden Auffassungen (Energie oder Intensität) eine offene bleiben.

Künstliche Nervenreize. Wir beschränken uns, wie bereits mitgeteilt, in diesem Aufsatz absichtlich auf die elektrische Reizung, weil für sie scharf formulierte Erregungsgesetze aufgestellt worden sind. Im weitesten Umfang hat sich der Quantitätsfaktor als das bei der Erregung Massgebende herausgestellt.

du Bois Reymonds Formel $R = k \frac{di}{dt}$ zeigt das Verhältnis am übersichtlichsten. Ausser der Stromstärke enthält sie keine andere Grösse als die Zeit und eine Konstante k . Die Stromstärke aber ist der Quantitäts-

faktor der Energie¹⁾. Durch Multiplizierung mit der elektromotorischen Kraft ergibt sich erst die in Fluss gebrachte Energie. Was tatsächlich als Reizgrösse verwendet wird, ist der Differentialquotient derselben nach der Zeit.

Auch die Hoorwegsche Formel $R = a_0 i e^{-bt}$ lässt in dieser Hinsicht keinen Zweifel. a_0 und b sind Konstanten (Anfangserregbarkeit und Extinktionskoeffizient), t ist wieder die Zeit, e die Grundzahl der natürlichen Logarithmen und die einzig variable ist i , der Quantitätsfaktor.

Bei der Weisssschen Formel liegt die Sache kaum anders. Sie lautet $R = a + b t$, worin R die der Reizschwelle entsprechende Elektrizitätsmenge, d. h. ebenfalls der Quantitätsfaktor.

Namentlich für höhere Reizstufen als den Schwellenwert hat Wertheim Salomonson vor kurzem eine Formel angegeben. Ausgehend von drei Prämissen: 1. Proportionalität von unendlich kleinen Zunahmen des Reizes und den dadurch zu stande kommenden sehr kleinen Effektvermehrungen, 2. Gültigkeit des Guldberg und Waageschen Gesetzes für die hypothetischen Reizstoffe, 3. Proportionalität von Effektgrösse und dem Quantum zersetzten Stoffes, kommt dieser Autor, unter gewissen Beschränkungen, zu der Formel $E = a (1 - e^{-b(R-c)})$, die durch eine exponentiale Kurve vorgestellt werden kann.

In jener Formel bedeutet E der Effekt, R die Reizgrösse, a , b , c gewisser Konstanten (a das Maximum des Effektes, c der untere Schwellenwert, b die Zuwachskonstante, d. h. eine Zahl, die angibt, wie schnell der Effekt bei Vergrösserung des Reizes zunimmt). Sie wurde einem ziemlich grossen Tatsachenmaterial Tigerstedts, Wallers und auch eigenen Versuchen entnommen (elektrische Muskelreizung, Wärmeproduktion im Muskel, negative Schwankung des Nerven, Netzhautströme bei Lichtreizung und bei künstlicher Reizung).

Wegen der allgemeinen Form, in welcher diese Formel zunächst gehalten ist, ist es nicht gleich ersichtlich, ob sie den Quantitätsfaktor der Energie enthält. Aus den Versuchsergebnissen jedoch, auf welche sie sich stützt, geht dies zur Genüge hervor, denn in allen Fällen, mit einer Ausnahme, sind elektrische Ströme zu den Reizungen verwendet worden. Bei allen künstlichen Nervenreizungen tritt also ein Quantitätsfaktor als Reizgrösse auf (siehe Tabelle II).

C. Überblick.

Nach dieser kleinen Umschau wird es dem Leser deutlich sein, dass die verschiedensten Ansichten über die eigentliche Art eines Sinnesreizes im Umlauf sind. Hier fasst man ihn als eine Energie auf, dort in derselben Schule, im nämlichen Laboratorium, das eine Mal als einen Intensitätsfaktor

¹⁾ Siehe oben, vergl. übrigens Auerbach, Kanon der Physik, S. 257.

Tabelle II.

Die Energien und ihre Faktoren im Helm-Ostwaldschen System.

	Energieinfluss	Änderung des Energieinflusses nach der Zeit	Intensitätsfaktor	Änderung des Intensitätsfaktors nach dem Ort	Änderung des Intensitätsfaktors nach der Zeit	Quantitätsfaktor	Änderung des Quantitätsfaktors nach der Zeit	Bemerkungen
Licht	Anzahl Meterkerzen ¹⁾							1) Lichtstärke der Hefelampe = 8,65 Erg./cm ² Sek. für sichtbare Strahlen auf 1 Meter Entfernung.
Schall	Energietransport ²⁾		Schalldruck			Bewegungsgrösse nach Stefanini		2) Die Schallstärke wird in Erg./cm ² Sekunden ausgedrückt.
Geruch	Anzahl Olfaktien ³⁾							3) Eine Olfaktie ist das Minimum perceptible eines Riechstoffs, ausgedrückt in den physikalischen Grössen des Riechmessers.
Hautdeformation			Lokaler Druck ⁴⁾ , hydrostatischer Druck	v. Frey-Kie-sows Druckgefälle				4) Lokaler Druck beim Webersehen Versuch mit aufgesetzten Gewichten gleicher Grundfläche und bei den v. Freyschen Reizbaaren; hydrostatischer Druck bei den Versuchen mit der Schwellenwaage.
Wärme		Erwärmung, resp. Abkühlung der Haut	Temperatur		v. Freys Belastungsge-schwindigkeit Temperaturgefälle			5) Beim atisalischen Prinzip Sternbergs.
Geschmack	Teil der inneren ⁵⁾ Energie gelöster Molek.		Chemische Affinität ⁶⁾					6) Bei den Säuren.
Künstliche Nervenreize	Mechanische					Hoorweg Dubois G. Weiss Wertheim-salomon-son	du Bois-Reymond	

der Energie, mechanisch betrachtet mit verschiedenen Dimensionen, das andere Mal als einen Quantitätsfaktor. Noch wieder an anderen Orten glaubt man ihn durch einen Differenzialquotient gemessen. So herrscht die sonderbarste Verschiedenheit.

Es wäre nun möglich, dass diese Divergenz in der Natur der Sache liegt, dass der Sinnesreiz wirklich in den verschiedensten Dimensionsgrössen und Energiefaktoren auftreten könne, eben weil er ein Proteus ist, der nicht nur verschiedene Farbe oder Gestalt, sondern sogar auch verschiedene Wesen haben kann. Aber wahrscheinlicher ist es doch, dass unsere geringen Kenntnisse Schuld haben am Chaos und von diesem Standpunkte aus ist es vielleicht nützlich, sich die ausserordentliche Verschiedenheit der Vorstellungen, welche man, von den Autoren geführt, sich über das Wesen eines Sinnesreizes zu bilden genötigt ist, recht deutlich zum Bewusstsein zu bringen. Dies war der Zweck dieses Essays. Zum Schluss sei daneben erlaubt, auf eine Perspektive hinzuweisen, die uns in der Zukunft die Divergenz der Meinungen vielleicht teilweise wird erklären können. Wenn ich nicht irre, ist die energetische Behandlungsweise für solche Fragen der mechanischen bei weitem überlegen.

Energetisch sind a priori drei Reizarten denkbar, während von jeder derselben wieder ein Differenzialquotient nach dem Ort und nach der Zeit abgeleitet werden kann. Befassen wir uns zuerst mit den drei Hauptarten. Der Reiz entspricht dabei:

1. einer Energie,
2. einer Intensität,
3. einer Quantität.

a) Die Möglichkeit besteht, dass die Energie nach ihrem Übergang auf das Sinnesorgan, daselbst in neue Formen übergeführt wird, und dann in verhältnismässig kleiner Menge das Nervensystem zu erregen imstande ist. Es ist wahrscheinlich, dass unter solchen Umständen die Reizgrösse entweder der Energiegrösse unmittelbar proportional ist oder dass sie in irgend einer anderen Weise von ihr abhängt. Wenn die übergehende Energie sich mehrt, wird auch der Reiz stärker sein und umgekehrt. In manchen Fällen mag dies zutreffen, so z. B. beim Licht, wo die Reizgrösse offenbar von der Anzahl Meterkerzen abhängt. Es ist nicht möglich, durch Erhöhung der Meterkerzenzahl eine Abschwächung des Reizes zu bewirken.

b) Ebensogut kann man sich jedoch vorstellen, dass gerade wie bei unseren gewöhnlichen Messapparaten: Manometer, Thermometer, Elektrometer, ein Energiefaktor und zwar der Intensitätsfaktor das Ausschlaggebende sei. Wie Ostwald (Zeitschr. für phys. Chem. Bd. 15 S. 399) hervorhebt, stellt man bei solchen Messungen einfach fest, ob zwei Gebiete bei ihrer unmittelbaren Berührung im thermischen, mechanischen oder elektrischen Gleichgewicht sein werden oder nicht.

Manche Physiker und Chemiker fassen dieses Ereignis als das gewöhnliche auf, so z. B. Meyerhoffer. Sie glauben, dass wir Potentiale und Potentialdifferenzen empfinden.

Ein solcher Fall wird eintreten, wenn die Energie in ungeänderter Form auf das Sinnesorgan übergeht. Wenn sie z. B. in der Form einer Wärme der Haut und den in ihr anwesenden Gebilden überliefert wird, ist die Möglichkeit gegeben, dass eine sehr grosse Energiemenge keinen oder nur geringen Zutritt zu dem Endorgane bekommt, weil die dargebotene Wärme niedrig temperiert ist, während einer anderen, viel kleineren, aber hoch temperierten Menge ein sehr viel reichlicher Zutritt gestattet ist.

Unter solchen Umständen ist es wahrscheinlich, dass die Reizgrösse manchmal ausschliesslich von dem Intensitätsfaktor und nicht von der Quantität abhängig ist.

c) Noch eine dritte Möglichkeit kann sich darbieten. Es wäre denkbar, dass die Energie bei dem Übergang auf das Sinnesorgan zwar wie in a. nicht ihre ursprüngliche Form beibehält, der Intensitätsfaktor also seine hervorragende Bedeutung verliert, aber dass dennoch nicht die Energiegrösse als solche die Reizgrösse bestimme. Wenn eine relativ grosse Energiemenge erforderlich ist, ehe sie, in eine neue Form übergeführt, innerhalb des Endorgans eine Erregung hervorzurufen imstande wäre, macht die Zeit sich geltend und wird der Quantitätsfaktor ausschlaggebend. Es fragt sich dann, ob innerhalb der zur Erregung verfügbaren Zeit eine genügende Energiemenge in die neue Form überfliessen kann. Dieser Fall scheint bei den künstlichen Nervenreizungen realisiert.

Die Wirkung der Reizarten wird sich zeigen können, sowohl, wenn ein neuer Reizzustand entsteht, als wenn es sich um eine Änderung in einem bereits bestehenden stationären Zustand handelt. Sowohl in einem als im anderen Falle wird die Reizgrösse bestimmt, entweder durch die genannten Änderungen selbst oder durch die Raschheit, womit die Änderungen vor sich gehen.

Diese beiden Formen der Reizung scheinen verschieden und es wird eine Aufgabe der Experimentalforschung sein, den Widerspruch zu lösen. Hoffnungslos ist dies keineswegs. Ist es doch auf dem Gebiete der künstlichen Reizung, wo anfänglich der gleiche Zweifel: Stromstärke oder erste Derivierte der Stromstärke vorlag, gelungen in einer einzigen empirischen Formel die quantitativen Verhältnisse aller Erscheinungen zu vereinen. Wenn auch die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass alle diese Bestrebungen nur zu Interpolationsformeln führen werden, so wäre damit schon für die Biologie, die wahrscheinlich nie andere als Interpolationsformeln erreichen kann, Bedeutendes geleistet.

Dann aber, wenn dies gelungen sein wird, dränge sich die andere, mehr prinzipielle Frage: (zwischen Energie, Intensität, Quantität zu unterscheiden) aufs neue in den Vordergrund. Dann wird es Sache der Spezialforschung sein, die Bedingungen festzustellen, unter welchen die wahrnehmbare Energieübertragung tatsächlich geschieht, damit das allgemeine Problem, womit wir uns unter dem Drang der modernen Physik notwendig befassen müssen, seine Lösung endgültig vorbereitet findet.

VIII.

Die Geschwindigkeit des Blutes in den Arterien.

Von

R. Tigerstedt, Helsingfors.

L i t e r a t u r.

1. Abele, R., Zur Methode der Flammen-Tachographie. Archiv f. (Anat. u.) Physiologie 1892. S. 22—33.
2. Ainsler, Th., und A. Lohe, Versuche über die Kreislaufsdauer bei Reizung und Durchschneidung der Vagi. Zeitschr. f. rat. Med. 3. Reihe. 31, 33.
3. Bohr, Chr., Über die Lungenatmung. Skand. Arch. f. Physiol., 2, 236—268. 1890.
4. Bohr, Chr., und V. Henriques, Über den respiratorischen Stoffwechsel. Zentralbl. f. Physiol. 6, 225—227. 1892.
5. Dieselben, Sur l'irrigation sanguine du muscle cardiaque. Bull. de l'Acad. des sciences de Danemark. 1893.
6. Dieselben, Über die Blutmenge, welche den Herzmuskel durchströmt. (Deutsche Übersetzung der vorigen Abhandlung.) Skand. Arch. f. Physiol. 5, 232—237. 1895.
7. Dieselben, Recherches sur le lieu de la consommation de l'oxygène et de la formation de l'acide carbonique dans l'organisme. Archives de physiologie. 1897. S. 459—474.
8. Dieselben, Recherches expérimentales sur la production de l'acide carbonique et la consommation d'oxygène dans le poumon. Ebenda 1897. S. 590—605.
9. Dieselben, Observations critiques sur la détermination du lieu de la consommation de l'oxygène et de la formation de l'acide carbonique. Ebenda 1897. S. 710—713.
10. Dieselben, Comparaison des quotients respiratoires déterminés simultanément dans le sang et dans l'air expiré. Ebenda 1897. S. 819—831.
11. Bohr, Chr., Blutgase und respiratorischer Gaswechsel. In Nagels Handbuch der Physiologie des Menschen. 1, 187—194. 1905.
12. Chauveau, A., G. Bertolus et L. Laroyenne, Vitesse de la circulation dans les artères du cheval d'après les indications d'un nouvel hémodynamomètre. Journal de la physiologie. 3, 695—716. 1860.
13. Chauveau, A., et Kaufmann, Expériences pour la détermination du coefficient de l'activité nutritive et respiratoire des muscles en repos et en travail. Comptes rendus de l'Académie des sciences (Paris). 104, 1126—1132. 1887.
14. Dieselben, Conséquences physiologiques de la détermination de l'activité spécifique des échanges ou du coefficient de l'activité nutritive et respiratoire dans les muscles en repos et en travail. Ebenda. 104, 1352—1359. 1887.

15. Chauveau, A., Méthode pour la détermination de l'activité spécifique des échanges intramusculaires ou du coefficient de l'activité nutritive et respiratoire des muscles en repos et en travail. *Ebenda.* 104, 1409—1415. 1887.
16. Chauveau, A., et Kaufmann, Nouveaux documents sur les relations qui existent entre le travail chimique et le travail mécanique du tissu musculaire. *Ebenda.* 104, 1763—1769. 1887.
17. Cybalski, N., Die Bestimmung der Stromgeschwindigkeit des Blutes in den Gefässen mit dem neuen Apparat Photohämotachometer. *Archiv f. d. ges. Physiol.* 37, 382—394. 1885.
18. Dogiel, J., Die Ausmessung der strömenden Blutvolumina. *Ber. d. sächs. Gesellsch. d. Wiss., math.-phys. Kl.* 1867. S. 200—275.
19. Fick, A., Die Geschwindigkeitskurve in der Arterie des lebenden Menschen. *Unters. aus d. physiol. Laborat. der Züricher Hochschule.* 1, 51—70. 1869.
20. Derselbe, Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. *Sitzungsber. der phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg.* 1870. S. XVI—XVII.
21. Derselbe, Die Druckkurve und die Geschwindigkeitskurve in der Arteria radialis des Menschen. *Verhandl. d. phys.-med. Gesellsch. z. Würzburg.* N. F. 20, 52—71. 1886.
22. Frank, O., Die Benutzung des Prinzips der Pitotschen Röhren zur Bestimmung der Blutgeschwindigkeit. *Zeitschr. f. Biol.* 37, 1—5. 1899.
23. Gréhant und Quinquaud, Recherches expérimentales sur la mesure du volume du sang qui traverse les poumons en un temps donné. *Comptes rend. de la Société de biol.* 1886. S. 159—160.
24. Harvey, W., Works translated from the latin by R. Willis. London 1847. S. 48—52.
25. Hering, Eduard, Versuche, die Schnelligkeit des Blutlaufs und der Absonderung zu bestimmen. *Zeitschr. f. Physiol.* 3, 85—126. 1829; 5, 58—93. 1833.
26. Derselbe, Versuche über einige Momente, die auf die Schnelligkeit des Blutlaufes Einfluss haben. *Archiv f. physiol. Heilkunde.* 12, 112—149. 1853.
27. Hermann, L., Zur Bestimmung der Umlaufzeit des Blutes. *Archiv f. d. ges. Physiol.* 33, 169—173. 1884.
28. Derselbe, Eine Kreislaufsfrage. *Ebenda.* 65, 604—605. 1897.
29. v. Hoesslin, H., Beitrag zur Mechanik der Blutbewegung. *Deutsch. Archiv f. klin. Med.* 66, 103—130; 624—626. 1899.
30. Hoorweg, J. L., Über die Blutbewegung in den menschlichen Arterien. *Archiv f. d. ges. Physiol.* 46, 115—188. 1890.
31. Howell, W. H. and F. Donaldson jun., Experiments upon the heart of the dog with reference to the maximum volume of blood sent out by the left ventricle in a single beat, and the influence of variations in venous pressure, arterial pressure, and pulse-rate upon the work done by the heart. *Philosophical Transactions.* 1884. S. 139—160.
32. Hürthle, K., Beschreibung einer registrierenden Stromuhr. *Archiv f. d. ges. Physiol.* 97, 193—209. 1903.
33. Derselbe, Über den gegenwärtigen Stand und die Probleme der Lehre von der Blutbewegung. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1904. Nr. 39.
34. Hüttenheim, Observationes de sanguinis circulatione haemodromometri ope institutae. *Inaug.-Diss. Halle* 1846.
35. Jensen, P., Über die Blutversorgung des Gehirns. *Archiv f. d. ges. Physiol.* 106, 171—195. 1904.
36. Derselbe, Über die Innervation der Hirngefässe. *Ebenda.* 106, 196—224. 1904.
37. v. Kries, J., Über das Verhältnis der maximalen zu der mittleren Geschwindigkeit bei dem Strömen von Flüssigkeiten in Röhren. *Beiträge zur Physiologie. Festschrift für Ludwig.* S. 101—113. 1887.
38. Derselbe, Über ein neues Verfahren zur Beobachtung der Wellenbewegung des Blutes. *Archiv f. (Anat. u.) Physiol.* 1887. S. 254—284.
39. Derselbe, Studien zur Pulselehre. *Freiburg* 1892.
40. Lenz, E., Experimenta de ratione inter pulsus frequentiam, sanguinis pressionem lateralem ac sanguinis fluentis celeritatem obtinente. *Inaug.-Diss. Dorpat* 1853.

41. Loewy, A., und H. v. Schrötter, Ein Verfahren zur Bestimmung der Blutgasspannungen, der Kreislaufgeschwindigkeit und des Herzschlagvolumens am Menschen. *Archiv f. (Anat. u.) Physiol.* 1903. S. 394—396.
42. Dieselben, Untersuchungen über die Blutzirkulation beim Menschen. *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther.* I. S. A. 114 S. 1905.
43. Lortet, M. L., Recherches sur la vitesse du cours du sang dans les artères du cheval au moyen d'un nouvel hémodynamographe. Paris 1867. 41 S. 4°.
44. Marey, E. J., La méthode graphique dans les sciences expérimentales. Paris 1878. S. 234—239; 635—638.
45. Meyer, E., Procédé spectroscopique pour l'étude de la vitesse moyenne de la circulation du sang. *Comptes rend. de la Société de biol.* 1892. S. 963—966.
46. Nicolaides, R., Über die Anwendung der Stromuhr unter Beihilfe des Peptons. *Archiv f. (Anat. u.) Physiol.* 1882. S. 164—176.
47. Pawlow, J. P., Über den Einfluss des Vagus auf die Arbeit der linken Herzkammer. *Ebenda* 1887. S. 452—468.
48. Place, Verh. d. niederländischen Akad. d. Wissenschaften zu Amsterdam. 28. Nov. 1886. *Zit. nach Loewy u. v. Schrötter.*
49. Rüedi, A., Klinische Beiträge zur Flammentachographie. *Inaug.-Diss. Bern* 1895. 50 S. 8°.
50. Stewart, G. N., Researches on the circulation time in organs and on the influences which affect it. *Journ. of physiology.* 15, 1—89. 1894.
51. Derselbe, The output of the heart. *Ebenda.* 22, 159—183. 1897.
52. Stolinow, Die Aichung des Blutstromes in der Aorta des Hundes. *Archiv f. (Anat. u.) Physiol.* 1886. S. 1—66.
53. Thomé, R., Arterien Durchmesser und Organgewicht. *Archiv f. d. ges. Physiol.* 82, 474—504. 1900.
54. Tigerstedt, R., Bestimmung der von dem linken Herzen herausgetriebenen Blutmenge. *Skand. Arch. f. Physiol.* 3, 145—243. 1891.
55. Tigerstedt, R., und E. Landergrén, Die Blutzufuhr zu der Niere. *Ebenda.* 4, 241—280. 1892.
56. Tschuowsky, J. A., Über Druck, Geschwindigkeit und Widerstand in der Strombahn der A. carotis und cruralis sowie in der Schilddrüse und im Musculus gracilis des Hundes. *Archiv f. d. ges. Physiol.* 97, 210—288. 1903.
57. Derselbe, Über die Änderung des Blutstromes im Muskel bei tetanisierender Reizung seiner Nerven. *Ebenda.* 97, 289—302. 1903.
58. Derselbe, Über den Einfluss kurz dauernder Anämie auf den Blutstrom. *Ebenda.* 97, 303—308. 1903.
59. Vierordt, K., Die Erscheinungen und Gesetze der Stromgeschwindigkeiten des Blutes. Frankfurt a. M. 1858.
60. Volkmann, A. W., Die Hämodynamik nach Versuchen. Leipzig 1850. S. 181—232.
61. Zanietowski, Kurzer Beitrag zur Lehre der Kreislaufgeschwindigkeit. *Zeitschrift f. Biol.* 39, 271—276. 1900.
62. Zuntz, N., Die Ernährung des Herzens und ihre Beziehungen zu seiner Arbeitsleistung. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1892. Nr. 6 und 13.
63. Derselbe, Eine neue Methode zur Messung der zirkulierenden Blutmenge und der Arbeit des Herzens. *Archiv f. d. ges. Physiol.* 53, 521—524. 1894.
64. Zuntz, N., und O. Hagemann, Untersuchungen über den Stoffwechsel des Pferdes. Berlin 1898. S. 371—412.

I.

Bei der Beweisführung, die Harvey für seine Lehre vom Kreislaufe erbrachte, spielte die Berechnung der vom Herzen herausgetriebenen Blutmenge eine wesentliche Rolle. Im neunten Kapitel seines Buches will er unter anderem nachweisen, dass durch den Herzschlag beständig und ununterbrochen aus den Hohlvenen Blut in die Arterien übergeleitet wird und zwar in solcher Menge, dass der Vorrat von der aufgenommenen Nahrung nicht herrühren kann, und in solcher Weise, dass die ganze Blutmenge sehr schnell durch das Herz strömt.

Zu diesem Zwecke geht er von der Annahme aus, dass die Kapazität der linken Herzkammer beim Menschen zwei oder drei oder nur anderthalb Unzen¹⁾ betrage und weist dann nach, wie selbst unter der Voraussetzung eines sehr kleinen Pulsvolumens die stündlich herausgetriebene Blutmenge viel zu gross ist, um ohne das Vorhandensein eines Kreislaufes erklärt werden zu können.

Harvey liess sich indes nicht dazu verleiten, irgend welche bestimmte Zahlenangaben über die Grösse des Pulsvolumens aufzustellen und die von ihm willkürlich gewählten Zahlen bezwecken nur, die Richtigkeit seiner Auffassung von der Blutbewegung durch eine Argumentatio in absurdum zu demonstrieren.

Nachdem Hales zum ersten Male den Blutdruck im Gefässsystem gemessen hatte, stellte es sich als eine zwingende Forderung, auch diejenigen Blutmengen festzustellen, welche in der Zeiteinheit den Gefässbaum passierten. Da völlig genügende Methoden damals nicht ausgebildet waren, suchte man sich mit Versuchsweisen zurecht zu helfen, gegen welche schwerwiegende Einwendungen gemacht werden können.

Eine auch in späterer Zeit vielfach geübte Methode war die Bestimmung der Ventrikelkapazität am toten Herzen. Bei der Verwertung der betreffenden Bestimmungen nahm man stillschweigend an, dass sich die Herzkammer bei jeder Systole vollständig entleere, die Kammerkapazität stellte also da Schlagvolumen des Herzens dar.

Wie neuere Untersuchungen ergeben haben, ist dies indes keineswegs der Fall und die Anordnung der Atrioventrikularklappen scheint der vollständigen Entleerung der Herzkammern unüberwindliche Hindernisse zu machen. Auch lehrt uns die Erfahrung, dass die im Herzen zurückbleibende Blutmenge unter verschiedenen Umständen, je nach der Füllung der Gefässhöhle oder dem Widerstand in den Gefässen usw., vielfach variiert. Wenn dem so ist, so folgt, dass selbst die genaueste Messung der Kapazität der Herzhöhlen keine Aufschlüsse über das Schlagvolumen des Herzens geben kann.

1) 1 Unz engl. Apotheker-Gewicht = 31,10 g; 1 Drachme = 3,89 g.

Hierzu kommt aber noch, dass die betreffende Bestimmung überhaupt schwer auszuführen ist. Erstens muss der Druck, bei welchem die Kammern gefüllt werden, demjenigen entsprechen, welchen die Vorhöfe bei ihrer Tätigkeit normal entwickeln, was die älteren Autoren, wegen Mangel an hierhergehörigen Bestimmungen, nicht beobachten konnten. Zweitens erleidet das Herz, sobald es aus dem Körper ausgeschnitten worden ist, tiefgreifende Veränderungen, durch welche seine Dehnbarkeit in mehr oder minder hohem Grade verändert wird. Es können also derartige Versuche nur an dem frisch ausgeschnittenen Herzen mit einiger Aussicht auf Erfolg ausgeführt werden, und auch dann haben ihre Resultate nur eine ganz untergeordnete Bedeutung für die Physiologie des Kreislaufes.

Eine Illustration zu dem hier ausgeführten besitzen wir in der Arbeit von Stolnikow. Dieser Autor bestimmte an einem vereinfachten Kreislauf, bei welchem das Schlagvolumen des Herzens wohl als maximal bezeichnet werden darf (vgl. unten, S. 492), die von der linken Kammer ausgetriebene Blutmenge und dann an demselben Individuum die Kapazität derselben. Hier konnte allerdings aus verschiedenen Ursachen die Bestimmung nicht sogleich nach dem Tode des Tieres erfolgen; es wurde aber das Herz unter 10-prozentiger NaCl-Lösung geknetet und bis zum anderen Tage in einer solchen Lösung aufbewahrt, wonach seine Wand sich ähnlich weich wie im frischen Zustande anfühlte. Das Minimum der beobachteten Schlagvolumina lebendiger Herzen war durchweg kleiner als die an dem toten gefundene Kapazität der Kammer, selbst wenn sie unter einem Druck gefüllt wurden, der weniger als 1 cm Wasser betrug. Dagegen erreichte in sechs unter 14 Versuchen das Maximum des Schlagvolumens Grössen, die der Inhalt der toten Kammer auch durch Drucke nicht gewann, denen er im Leben schwerlich jemals während der Diastole ausgesetzt ist. Hier war also die lebendige Herzwand weit nachgiebiger als die tote, welche durch die Einwirkung einer 10proz. NaCl-Lösung vor dem Übergang in die ausgebildete Starre bewahrt wurde.

Noch weniger könnte man Aufschlüsse über die Stromgeschwindigkeit des Blutes erhalten, indem man die aus einem geöffneten Gefäss ausfliessende Blutmenge, bezw. die Weite des daraus strömenden Strahles bestimmte.

Der erste Autor, der mit vollkommenem Verständnis der zu lösenden Aufgabe Versuche über die Geschwindigkeit der Blutströmung anstellte, war Eduard Hering, Professor an der Tierarzneischule zu Stuttgart. In einer im Januar 1827 der Zeitschrift für Physiologie eingereichten und 1829 erschienenen Abhandlung teilt er eine Reihe von achtzehn am Pferde ausgeführten Versuche zur Aufklärung der Schnelligkeit des Kreislaufes mit.

Nach einer geschichtlichen Einleitung, in welcher er unter anderem bemerkt, dass viele der Voraussetzungen, von welchen die früheren Autoren ausgingen, wie z. B. die Annahme, dass sich die Herzkammern bei jeder

Systole völlig entleeren, sich bei näherer Betrachtung nicht richtig erwiesen haben, und auch hervorhebt, wie die Kapazität der linken Kammer (beim Pferde) um mehr als das dreifache variieren kann, beschreibt er die neue von ihm geschaffene Versuchsmethode. Diese bestand darin, eine unschädliche und im Blute leicht wieder zu findende Flüssigkeit demselben beizumischen, in gewissen Zeiträumen an einer anderen Stelle des Körpers Blut zu nehmen und sodann durch Untersuchung dieser Proben und Vergleichung der Zeit, welche die Substanz brauchte, um von dem einen Gefäss in das andere zu kommen, eine Vorstellung von der Geschwindigkeit des Kreislaufes zu erhalten.

Als Injektionsflüssigkeit benutzte Hering das Ferrocyankalium, da es in grosser Menge dem Blute beigemischt werden kann, ohne eine störende Wirkung zu äussern, und vermöge der Reagentien in den meisten Flüssigkeiten und festen Teilen des Körpers leicht und mit Sicherheit wieder zu erkennen ist.

Diese Methode wurde später unter Beibehaltung der gleichen Injektionsflüssigkeit von Vierordt (1858) wesentlich verfeinert, indem er ein exakteres Verfahren in der Zeitmessung, der Ansammlung der einzelnen Blutproben und der Reaktionsmethode ausbildete. Eine weitere, sehr handliche Modifikation desselben Verfahrens verdanken wir Hermann. E. Meyer benutzte als Injektionsflüssigkeit methämoglobinhaltiges Blut und bestimmte durch einen Spektralapparat den Moment, wann das Methämoglobin im strömenden Blut erschien. Endlich hat Stewart in die Gefässbahn eine $1\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$ bis 5 proz. Kochsalzlösung injiziert und durch Bestimmung der Variationen des Leitungswiderstandes den Augenblick festgestellt, wann die betreffende Flüssigkeit durch das zu untersuchende Gefäss passierte.

In besten Falle kann diese Methode nur Angaben über die kürzeste Zeit liefern, innerhalb welcher eine nachweisbare Spur der injizierten Substanz von dem einen Punkte der untersuchten Gefässbahn zum anderen gelangt. Wählt man, wie es Hering machte, die beiden Punkte so, dass die Substanz sowohl den kleinen als den grossen Kreislauf passieren muss, bevor sie nachgewiesen werden kann, so bekommt man eine Zahl für die kürzeste Zeit, während welcher ein Blutpartikelchen einen ganzen Kreislauf durchmachen kann. Man kann aber nicht ohne weiteres Angaben darüber erhalten, wie gross die in der Zeiteinheit vom linken Herzen herausgetriebene Blutmenge in der Tat ist, auch nicht darüber, wie schnell das Blut in den verschiedenen Abschnitten des Kreislaufsapparates strömt, usw. Um derartige Angaben zu erhalten, muss man neben den direkten Bestimmungen verschiedene Annahmen machen, welche den Wert der solcher Art gewonnenen Zahlen erheblich reduzieren.

Darin liegt wohl wesentlich die Ursache, weshalb diese im Grunde so leicht handzuhabende Methode nur in einem verhältnismässig sehr geringen

Umfange benutzt worden ist, und dass man sich vielfach bemüht hat, direktere und zuverlässigere Versuchsweisen auszubilden. Da die nach dieser Methode gewonnenen Resultate grösstenteils schon längst bekannt sind, kann ich es unterlassen, dieselben hier näher zu berücksichtigen. Zur Kritik der Methode vergl. v. Kries (37) und Stewart (51).

Im Jahre 1846 erschien eine unter Volkmanns Auspizien ausgearbeitete Dissertation von Hüttenheim, in welcher ein von Volkmann gebautes Instrument, das Hämodromometer, welches gestattete, die Menge des in einer Arterie strömenden Blutes direkt zu messen, beschrieben wurde. Es besteht aus einer langen, haarnadelförmig gebogenen Glasröhre, welche die Bestimmung hat, einem ausgeschnittenen Gefässsegmente substituiert zu werden. Die Glasröhre ist mit Wasser gefüllt, und das vom Herzen kommende Blut verdrängt dasselbe. Die eindringende Blutsäule verschiebt die vor ihr liegende Wassersäule, ohne dass die Fluida sich sonderlich mischen; sie braucht zum Durchfliessen des gemessenen Weges eine messbare Zeit, und man erhält hiermit die Unterlagen zu einer Berechnung, wie weit das Blut im Zeitraum einer Sekunde sich fortbewegt.

Diese prinzipiell so wohl ausgedachte Methode konnte indessen bei weitem nicht als befriedigend angesehen werden, vor allem weil die Zeit, während welcher die Messung stattfinden konnte, überaus kurz war und nicht gestattete, die Geschwindigkeit des Blutes und ihre Variationen unter verschiedenen Umständen genauer zu verfolgen. Es dauerte indess bis zum Jahre 1867, bis eine neue Methode zu dem betreffenden Zwecke bekannt wurde. Dies fand statt, als Dogiel die von Ludwig konstruierte Stromuhr beschrieb und über seine mit derselben ausgeführten Versuche ausführlich berichtete. Während der folgenden Jahre wurde dann die Stromeichung vor allem durch Arbeiten aus dem Laboratorium Ludwigs weiter entwickelt (Stolnikow, Pawlow, Bohr), und das Instrument auch zu graphischer Registrierung des zu untersuchenden Vorganges eingerichtet (Ludwig, Hürthle). Da diese Apparate gut bekannt sind, habe ich es nicht nötig, dieselben hier zu beschreiben.

So bedeutungsvoll die mit der Stromuhr erhaltenen Resultate auch sind, genügen sie doch nicht allen Anforderungen, welche die Physiologie des Kreislaufes auf die Ermittlung der Blutgeschwindigkeiten in den Arterien stellen muss. Zu einer exakten Kenntnis von der Bewegung des Blutes im Gefässsystem gehört auch, dass wir die während jeder Herzperiode stattfindenden Schwankungen der Geschwindigkeit wie des Druckes kennen, und dies kann die Stromeichung nicht leisten. Es muss daher als ein sehr grosses Verdienst erachtet werden, dass Vierordt (1858) das hydrometrische Pendel für den vorliegenden Zweck abpasste und durch eigene Versuche dessen Anwendbarkeit nachwies. Sein Verdienst wird dadurch nicht geschmälert, dass das Hämotachometer zu träge war, um wirklich zuverlässige Resultate zu

geben, denn er hatte jedenfalls hier, wie in bezug auf die Registrierung des Pulses gezeigt, dass sich die Sache tatsächlich ausführen lässt, und in der Hand Chauveaus (12) und Lortets hat das hydrometrische Pendel sich als ein sehr wertvolles Instrument bewährt.

In seinem Buche über die Stromgeschwindigkeiten des Blutes erwähnt Vierordt auch die Pitotschen Röhren, findet aber, dass nicht die geringste Aussicht vorhanden ist, um mit denselben hier zum Ziele zu kommen, da bei den in den grösseren Blutgefässen vorkommenden Stromschnellen die Geschwindigkeitshöhe gegenüber der Druckhöhe verschwindend klein ist. Seit der Einführung der photographischen Registrierung in der Physiologie ist diese Aufgabe indes durch Cybulski (vgl. auch Zanietowski) und Frank gelöst worden, und die von diesen Autoren erhaltenen Photogramme dürften ebenso sichere Resultate als die mit dem hydrometrischen Pendel geschriebenen darstellen.

Da indessen die bei jeder Herzperiode stattfindenden Variationen der Blutgeschwindigkeit nur dann richtig gewürdigt werden können, wenn sie gleichzeitig mit den in der Pulscurve erscheinenden Druckvariationen besprochen werden, werde ich ihre Erörterung auf eine andere Gelegenheit aufschieben. Aus demselben Grunde werde ich in der vorliegenden Darstellung auch nicht die Variationen der Blutgeschwindigkeit beim Menschen behandeln, welche, wie Fick (19, 21) zuerst nachwies, aus der plethysmographischen Kurve hergeleitet werden können, und die später von v. Kries (38, 39; vgl. auch Abele und Rüedi) unter Anwendung der Flammetachographie unmittelbar registriert wurden.

Endlich ist zu erwähnen, dass man auch einige Methoden benutzt hat, um indirekt die Stromschnelle in den Arterien festzustellen; ich werde dieselben bei der Darstellung der tatsächlichen Ergebnisse der hierher gehörigen Untersuchungen näher besprechen.

II.

Dogiels Untersuchung über die Stromgeschwindigkeit des Blutes bezog sich wesentlich auf die Karotis; er machte aber auch einige Versuche an der *A. cruralis*.

Als das wichtigste Resultat seiner Arbeit, ein Resultat, welches den ganzen Komplex der Erscheinungen beherrschte, stellte es sich heraus, dass selbst am ruhigen, in scheinbarem Gleichgewicht verharrenden Tiere die mittleren Stromvolumina fortwährenden Schwankungen ausgesetzt waren. Mit wenigen Ausnahmen änderte sich von der einen Umdrehung der Stromuhr zur anderen die strömende Masse und dies so bedeutend, dass sie im Verlauf einer Minute auf die Hälfte ihres ursprünglichen Wertes herabsinken und dann auch wieder auf diesen und höher emporsteigen konnte. Die nähere

Analyse der hierbei tätigen Mechanismen geht wie ein roter Faden durch die ganze Darstellung des Autors.

Die durch die Arterie strömende Blutmenge war im Anfange des Versuches grösser und sank dann auf einem verhältnismässig geringen Wert schnell herab. Dass dies nicht die Wirkung einer in der Stromuhr stattfindenden Abkühlung darstellte, wies Dogiel durch besondere, zu diesem Zwecke angestellte Versuche nach. Es ist nicht ausgeschlossen, dass eine beginnende, wenn auch nicht grob makroskopisch wahrnehmbare Gerinnung hierbei eine gewisse Rolle hat spielen können. Indes trat dieselbe Erscheinung auch in den Versuchen von Nicolaides hervor, bei welchen die Gerinnung durch Injektion von Pepton gänzlich ausgeschlossen war.

Die Hauptursache der betreffenden Erscheinung muss daher irgend anderswo gesucht werden und dürfte wesentlich in der behufs der Einsetzung der Stromuhr notwendigen, jedenfalls einige Minuten dauernden Blutleere im peripheren Ausbreitungsbezirk der untersuchten Arterie liegen¹⁾. Hierdurch werden die Gefässe temporär erlahmt; sie bieten daher dem Blutstrom einen abnorm geringen Widerstand dar und die Stromvolumina müssen also grösser sein, bis die Gefässe, nach wiederhergestellter Blutströmung, allmählich ihren Tonus wieder erlangt haben. Für diese Deutung spricht gewissermassen schon die Erfahrung Dogiels, dass das anfängliche grosse Stromvolumen wieder erscheint, wenn man die alte Stromuhr wegnimmt und eine neue mit der Arterie verbindet. Ganz augenfällig stellt sich dieses Moment bei Tschuewskys (58) Versuchen dar: eine 17 bis 30 Sekunden dauernde Anämie beschleunigte den Blutstrom in der A. cruralis auf das doppelte, aber nur wenn die Nerven der hinteren Extremität unversehrt waren. Bei durchschnittenen Nerven brachte eine 15 bis 55 Sekunden währende Unterbrechung des Blutstroms keine oder eine ziemlich unbedeutende Zunahme zu stande. Aus dieser Erfahrung folgert Tschuewsky, dass die Anämie an sich die direkte Ursache der vorliegenden Gefässerweiterung nicht darstellen kann, sondern dass dieselbe reflektorischer Art sein muss. Er findet eine Stütze dieser Auffassung darin, dass eine intermittente, tetanisierende Reizung der durchschnittenen Nerven bei den Gefässen einer entnervten Extremität eine ausgesprochene Dilatation hervorruft.

Bemerkenswert ist auch die Angabe von Nicolaides, dass die betreffende Erscheinung in der Kruralis häufiger als in der Karotis zu beobachten ist. Dies sei davon abhängig, dass die Gefässe des Kopfes aus mehreren Stämmen ihren Zufluss von Blut bekommen und daher durch alleinige Bindung der einen Karotis nie so blutleer werden können, wie die A. cruralis. Dem entsprechend findet Tschuewsky, dass in der Karotis die Zunahme

¹⁾ Bei Volkmanns Versuchen kam dies nicht vor, weil das Blut, nach Einsetzung des Hämodromometers, beliebig lange geradenwegs durch die Arterie passieren konnte, ehe die Messung stattfand.

des Stromvolumens durchschnittlich 40 Proz. dessen ursprüngliche Grösse ist, während sie in der Kruralis im Mittel etwa 100 Proz. beträgt.

Zwischen der Pulszahl und dem Stromvolumen in der Karotis konnte Dogiel auch nicht die entfernteste Andeutung eines festen Verhältnisses finden, denn die beiden Werte schwankten ganz unabhängig voneinander auf und ab. Das Stromvolumen konnte längere Zeit hindurch ganz oder nahezu ganz unverändert bleiben, während die Pulszahlen um mehr als 40 Proz. variierten, und umgekehrt konnte bei ganz derselben Pulszahl eine sehr ungleiche Blutmenge durch die Karotis fliessen. Das gleiche hatten früher sowohl Volkmann als Lenz mittelst des Hämodromometers gefunden.

Auch wenn man die für jeden Herzschlag durch die Karotis strömende Blutmenge berechnet, so bekommt man keine gesetzmässige Resultate: bei kleinen Werten des Sekundvolumens, sowie bei grossen Werten der Schlagzahlen des Herzens kann das Pulsvolumen grösser sein, als wenn die beiden genannten Werte sich im umgekehrten Sinne ändern.

Durch diese Erfahrungen wurden einige falsche Vorstellungen über den Kreislauf endgültig beseitigt. Zu der Zeit, als die Arbeit Dogiels erschien, glaubte man noch vielfach, dass ein jeder Herzschlag gleichviel Blut entleere, so dass die gesamte, der linken Kammer entströmende Flüssigkeitsmasse geradezu wie die Zahl der Pulse wächst. Diesen Satz brachte man in Verbindung mit dem anderen, dass die in der Aorta fliessende Blutmasse sich nach ganz bestimmten Proportionen in die primären Arterienzweige verteilte. Da das Stromvolumen in der Karotis keineswegs mit der Zahl der Herzschläge zunimmt, so musste jedenfalls, wenn nicht beide, so doch die eine der betreffenden Annahmen unrichtig gewesen sein.

Aus Dogiels Versuchen ging ferner auch die wichtige Tatsache hervor, dass zwischen der Menge des Blutes, welche aus der Aorta in die Karotis abfließt, und dem Druck, unter welchem es dort steht, keine direkte Proportion besteht, und dass in zahlreichen Fällen statt einer direkten eine umgekehrte Proportion zwischen dem Druck in den Arterien und der Ausflussmenge aus denselben stattfindet.

Um die Stromgeschwindigkeit in verschiedenen Arterien zu untersuchen, bestimmte Dogiel unter Anwendung zweier Stromuhren dieselbe gleichzeitig in der Karotis und der A. cruralis. Weder bei verschiedenen Tieren, noch bei einem und demselben Tiere fand sich eine feste Proportion zwischen den Blutmengen, welche durch die beiden Gefässe abfliessen. So war in zweien seiner Versuche die mittlere Geschwindigkeit in der Karotis um das 4 bis 5-fache grösser als in der Kruralis; in einem anderen Versuch aber umgekehrt die Geschwindigkeit in der Kruralis 2 bis 4 mal grösser als in der Karotis, und es stiegen und fielen in einem und demselben Versuch die Zahlen ganz unabhängig voneinander.

Die Variationen der Blutgeschwindigkeit konnten also nicht von der Schlagfolge des Herzens und dem allgemeinen Blutdruck abhängen, auch brauchten die Blutmengen, welche gleichzeitig aus der Aorta durch verschiedene ihrer Zweige abfliessen, nicht notwendig in einem bestimmten Verhältnis zueinander stehen. Daraus ergab sich, dass die veränderliche Geschwindigkeit wesentlich von den in den verschiedenen Arteriengebieten augenblicklich bestehenden Widerständen abhängig sein müssten.

Alle diese Erscheinungen zeigten so deutlich wie möglich auf die Einwirkung der Gefässnerven hin und Dogiel unternahm infolge dessen direkte Versuche hierüber. Trotz Durchschneidung des gleichseitigen Halssympathicus erlangte dennoch die Strömung in der Karotis keine Gleichmässigkeit und in einzelnen Fällen waren die Variationen so bedeutend, dass sie bei unversehrten Nerven kaum grösser hätten ausfallen können. Jedoch schien sich die Geschwindigkeit in der Karotis inniger als vor der Durchschneidung dem mittleren Blutdruck anzupassen.

Hier machte sich also offenbar der Widerstand geltend, der in anderen Gefässprovinzen stattfand. Direkt wurde dies dadurch erwiesen, dass die Stromgeschwindigkeit in der Karotis bei Reizung des Splanchnicus oder bei Kompression der Aorta gleichzeitig mit dem Druck anstieg, sowie dass bei einer durch Depressorreizung erzielte Druckabnahme auch die Geschwindigkeit in der Karotis herabsank.

Als prinzipielles Resultat ging also aus der Dogielschen Untersuchung hervor, dass die Geschwindigkeit des Blutes in einem und demselben Arterienstamm grossen und rasch wechselnden Veränderungen unterworfen ist, trotzdem dass die Schlagfolge des Herzens und der mittlere Blutdruck immer gleich geblieben waren. Dies hängt, wie Dogiel ausführt, damit zusammen, dass zwar fort und fort in jeder Zweigbahn der Aorta die Geschwindigkeit schwankt, dass aber in dem Augenblick, wo in einer Summe von Bahnen die Geschwindigkeit abnimmt, sie in einer anderen Summe derselben entsprechend zunimmt. Nur hierdurch kann das Gleichgewicht zwischen Zu- und Abfluss erhalten bleiben, wie es der konstante Blutdruck verlangt. Durch diese höchst künstliche Steuerung zwischen vielen einzelnen Stücken wird erzielt erstens, dass die arbeitenden Organe mehr Blut als die ruhenden Organe bekommen, und zweitens, dass die Blutmenge, trotz ihrer Kleinheit, doch für alles genügt.

Wie aus dieser Zusammenstellung ersichtlich, fasste Dogiel seine Aufgabe aus einem sehr allgemeinen Gesichtspunkte auf: es galt für ihn, durch Ermittlung der strömenden Blutmengen die Erscheinungen des Kreislaufes näher aufzuklären und die durch die Untersuchungen der Druckvariationen gewonnenen Kenntnisse zu erweitern.

Dagegen berührte er kaum die Frage nach dem unter verschiedenen Bedingungen stattfindenden absolutem Bedarf der einzelnen Organe an Blut,

und dementsprechend finden wir in seiner Arbeit keinen Ansatz, zu entscheiden, welche unter den von ihm ermittelten Zahlen als etwaige Normalwerte aufzufassen seien, auch hat er in keinem einzigen Versuch das Gewicht des Körperteils bestimmt, dessen Blutstrom er geacht hat.

Die unter Anwendung des Peptons durchgeführte Arbeit von Nicolaides verfolgt den gleichen Zweck. Vor allem behandelt sie den Einfluss der Gefässnerven auf die Blutströmung und stellt dabei unter anderem fest, dass während einer ziemlich lange andauernden Reizung der Vasomotoren die anfangs auf einen sehr geringen Wert herabgesunkene Stromstärke allmählich wieder zunimmt. Nach Ausschaltung des Reizes wächst die Stromstärke sogleich bedeutend und sinkt dann während der dauernden Nervenruhe allmählich wieder herab. Nicolaides lässt es unentschieden, ob hier eine Ermüdung der Vasokonstriktoren vorliegt, oder ob eine Mischung zweier in entgegengesetzter Richtung wirkender Nervenarten im Spiele sind.

Da die Stromschnelle in einer peripheren Arterie also sowohl von der Einwirkung deren eigenen Vasomotoren, wie auch von der der anderen Gefässgebiete abhängig ist, war es durch Versuche an solchen Arterien nicht möglich, die Abhängigkeit der Stromgeschwindigkeit vom Herzen selber festzustellen, und bereits Dogiel sprach sich in dieser Hinsicht ganz bestimmt aus, indem er bemerkte, dass er keinen Rat wusste, wenn man von ihm auf Grundlage seiner Beobachtungen Aufschluss darüber erhalten wollte, wie viel Blut in der Zeiteinheit durch die Aorta fliesst.

Es war also notwendig, den Strom in der Aorta selber zu aichen. Zu diesem Zwecke machte unter Ludwigs Leitung zuerst Meade-Smith eine kleine Anzahl von Versuchen, welche in einer mir nicht zugänglichen Arbeit in Boston medical journal veröffentlicht wurden. Dann erschien über denselben Gegenstand eine lange Versuchsreihe von Stolnikow. Hier war indessen der Kreislauf künstlich beschränkt, indem alle Teile der Aorta mit alleiniger Ausnahme der einen A. axillaris gebunden waren. Aus dieser strömte das Blut nach der Stromuhr und davon direkt in die V. jugularis. Das Herz arbeitete also gegen einen konstanten Druck, der von der Säule der Flüssigkeit in der Stromuhr bestimmt war und nur etwa 30—40 mm Hg betrug. Alle Variationen des Stromvolumens waren also hier einzig und allein von der Leistung des Herzens abhängig.

Unter Stolnikows Ermittlungen sind folgende hier besonders zu erwähnen. Innerhalb weiter Grenzen ist die in der Zeiteinheit vom Herzen herausgetriebene Blutmenge von der Frequenz des Pulses unabhängig, und zwar treten gleiche Sekundvolumina bei sehr verschiedenen Häufigkeiten des Pulses auf; umgekehrt können bei unveränderter Pulsfrequenz sehr verschiedene Sekundvolumina erscheinen. Durch eine kräftige und dauernde Vagusreizung wurde das mittlere Stromvolumen herabgesetzt, aber keineswegs konnte als Regel aufgestellt werden, dass die nach längeren Pausen

eintretenden Systolen die Beschleunigung des Blutstromes herabsetzen. Wenn auch in einzelnen Fällen die langsamere Pulsfrequenz zu ungewöhnlich niedrigen Sekundvolumina führte, so boten sich doch nicht selten auch Beispiele dar, in welchen trotz langen Diastolen das Sekundvolumen ein ungewöhnlich grosses war. Bei schwacher Vagusreizung erhob sich sogar der Aortastrom zu einer Mächtigkeit, wie sie während der Ruhe dieses Nerven nie sichtbar gewesen war.

Bei den betreffenden Versuchen waren allerdings sämtliche arterielle Ausflusswege mit alleiniger Ausnahme der A. axillaris abgesperrt, das Herz stand aber durch den rechten Vorhof noch mit allen Venen des Körpers in Verbindung. Es war also hier möglich, die Grösse der venösen Blutzufuhr zum Herzen zu beeinflussen. Wenn das Rückenmark gereizt und infolgedessen Blut vor allem aus den Eingeweiden nach dem Herzen hin ausgedrückt wurde, so nahm der Blutstrom aus der linken Kammer in einem ausserordentlich hohen Grade zu, wie ja auch Howell und Donaldson durch Versuche an künstlich gespeisten, vom ganzen Körper isolierten Herzen zeigten, dass das Pulsvolumen der linken Kammer um so grösser wird, je reichlicher der venöse Zufluss ist.

Durch verschiedene Variationen der Versuchsbedingungen erbrachte Stolnikow den stringenten Beweis dafür, dass die soeben erwähnte Vermehrung tatsächlich von der Blutmenge bedingt ist, die aus den Körpergefässen in das Herz übergetrieben wird. Es erwies sich unter anderem, dass das Sekundvolumen bei Reizung des Halsmarkes nur so lange anstieg, als die Vena cava wegsam war.

In bezug auf die bei jeder einzelnen Kammersystole herausgetriebene Blutmenge begegnen wir in Stolnikows Versuchen je nach der verschiedenen Pulsfrequenz sehr grossen Variationen, wie z. B. in folgenden Beobachtungen an einem Hunde von 23 kg Körpergewicht.

Nr.	Schlagdauer; Sek.	Schlagvolumen; ccm	
		Min.	Max.
1	0,31—0,40	11	22
2	0,41—0,60	12	32
3	0,70—0,80	15	26
4	1,00	28	36
5	1,50	34	49
6	1,80	43	55

Unter Anwendung der gleichen Versuchsanordnung in einer etwas verbesserten Form untersuchte dann Pawlow die Wirkung verschiedener Nerven des Herzgeflechtes auf das Stromvolumen, und konnte dabei konstatieren, dass ein bestimmter Nervenast, der den Blutdruck immer in die Höhe trieb, auch das Sekundvolumen des Herzens steigerte. Die Grösse des Zuwachses fiel indes sehr verschieden aus. Von vornherein war ja ein um

so geringerer Zuwachs zu erwarten, je grösser die Stromstärke schon während der Nervenruhe gewesen war, was sich auch durch das Experiment bestätigte. Wenn der gereizte Nerv aber auf ein schwach arbeitendes Herz wirkte, so gestaltete sich der Zuwachs sehr mächtig.

Nach einer Methode, die es gestattet, beim vollständig beibehaltenem Kreislauf die ganze, durch die Aorta ascendens strömende Blutmenge zu messen, habe ich einige Erfahrungen über die vom Herzen bei verschiedenem Widerstande in der Gefässbahn in der Zeiteinheit ausgetriebene Blutmenge gesammelt. Im allgemeinen nimmt das Sekundvolumen bei zunehmendem Widerstande ab, was in einer sehr schönen Weise bei Injektion von Nebennierenextrakt hervortritt. Bei der unter der Einwirkung desselben erscheinenden starken Drucksteigerung ist das Sekundvolumen ausserordentlich gering, nimmt aber, als die Extraktwirkung allmählich vorübergeht, dem entsprechend wieder zu (nach noch nicht veröffentlichten Versuchen). Innerhalb gewisser Grenzen stellt sich jedoch das Sekundvolumen als von dem Widerstande unabhängig dar, und unter günstigen Verhältnissen kann das Sekundvolumen bei einem grösseren Widerstande sogar zunehmen.

Aus der Tatsache, dass in den betreffenden Versuchen der Blutdruck trotz einer mehr oder weniger beträchtlichen Abnahme des Sekundvolumens jedoch sehr oft zunahm, folgt ferner, dass die Abnahme des Sekundvolumens kleiner ist, als es der Zunahme des Widerstandes entspricht.

Wenn man durch ein nicht zu starkes Drücken auf dem Bauch dem Herzen von der Bauchhöhle aus eine stärkere Blutmenge zuführt, so wird in der Regel auch eine vermehrte Blutmenge herausgetrieben. Es kommt aber auch vor, dass bei stark kontrahierten Gefässen der Druck auf den Bauch gar keine Vermehrung der systolisch herausgetriebenen Blutmenge bedingt.

Wie aus den Versuchen von Lenz und von Dogiel hervorging, konnte in den peripheren Arterien keine bestimmte Proportion zwischen dem Stromvolumen und der Pulsfrequenz nachgewiesen werden. Ganz dasselbe finden wir auch bei der Stromeichung in der Aorta. Es kann bei einer kleineren Pulsfrequenz das Pulsvolumen grösser oder kleiner sein als bei einer höheren Frequenz. Dies gilt indes im allgemeinen nur bei geringeren Unterschieden hinsichtlich der Pulsfrequenz. Wenn die Variationen grösser sind, so stellt sich bei den niederen Pulsfrequenzen ein grösseres Pulsvolumen in der Regel dar.

Das Sekundvolumen ist aber, trotz dem grösseren Pulsvolumen, im allgemeinen kleiner bei geringerer Pulsfrequenz. Bei frequenteren Herzschlägen treibt jede Systole keine so grosse Blutmenge in die Gefässe heraus, wie bei langsamen: pro Sekunde wird sie aber grösser.

Über den Einfluss einer künstlichen Vermehrung der Blutmenge auf die Grösse der strömenden Blutvolumina haben Elving und v. Wendt

noch nicht veröffentlichte Versuche ausgeführt. Hierbei war die Stromuhr nicht in der aufsteigenden Aorta, sondern in der Aorta descendens thoracica eingesetzt: die nach dem Kopf und den vorderen Extremitäten strömende Blutmenge wurde also hier nicht gemessen. Als Transfusionsflüssigkeit wurde 0,9 prozentige Kochsalzlösung benutzt.

Wie zu erwarten, stiegen infolge der Transfusion die Blutvolumina beträchtlich an, und diese Zunahme blieb im weiteren Verlauf des Versuches dauernd bestehen. Was aber ein gewisses Interesse darzubieten scheint, ist der Vergleich zwischen der durch Vermehrung der Blutmenge (bei früher vorhandenem niedrigen Blutdruck) und der durch starke Gefässkontraktion im gleichen Versuche stattfindende Drucksteigerung. Das Sekundvolumen des Herzens ist klein, wenn die Gefässe stark zusammengezogen sind, sehr gross aber, wenn bei verhältnismässig erweiterten Gefässen der Druck wesentlich durch die vom Herzen ausgetriebene Blutmenge auf seiner Höhe erhalten werden soll. Als Beispiel seien folgende Zahlenangaben hier mitgeteilt. Kaninchen von 1,9 kg Körpergewicht: A. Blutdruck 52 mm Hg; Sekundvolumen in der Aorta descendens thoracica 1,14 ccm. B. Transfusion von insgesamt 100 ccm Kochsalzlösung. Blutdruck 68 mm Hg, Sekundvolumen 2,42 ccm. C. Injektion von Adrenalin. Blutdruck 105 mm Hg, Sekundvolumen 1,18 ccm.

III.

Die Kenntnis von der absoluten Blutzufuhr zu den einzelnen Organen unter verschiedenen physiologischen Verhältnissen ist nicht allein für die Lehre vom Kreislauf, sondern auch für unsere Vorstellungen über den Anteil dieser Organe bei den Stoffwechselvorgängen von einem nicht geringen Interesse, denn es lässt sich wohl nicht verneinen, dass die Bedeutung eines Organes in dieser Hinsicht um so grösser sein muss, je mehr Blut es für die Gewichts- und Zeiteinheit bekommt.

In verschiedenen Organen wird das zuströmende Blut in etwas verschiedener Weise verwendet. Bei den meisten, wie vor allem den Muskeln, dient das Blut zum Unterhalten der eigenen Tätigkeit des betreffenden Organs; auf Kosten des Blutes führt dasselbe seine Leistungen aus, gleichgültig, ob diese mehr assimilatorischer oder mehr dissimilatorischer Art sind. Andere Organe aber haben die Aufgabe, die Zusammensetzung des Blutes in der Weise zu regulieren, dass sie entweder, wie die Lungen und den Darmtractus, dem Blute neue Substanzen zuführen, oder, wie die Nieren und auch die Lungen, es von Zersetzungsprodukten befreien. Die Organe der letzten Gruppe werden daher ohne Zweifel mehr Blut erhalten als sie für ihren eigenen Unterhalt, für ihre eigensten dissimilatorischen und assimilatorischen Vorgänge nötig haben.

Um diese Fragen näher zu verfolgen, bestimmte J. Ranke vor mehreren Jahren die in verschiedenen Körperteilen enthaltene Blutmenge und berechnete sie in Prozents ihres Gewichtes. Die allbekannten Resultate seiner Ermittlungen sind zwar sehr wertvoll, genügen indes allein für sich nicht, um uns ein Bild von der wirklichen Blutzufuhr zu den Organen zu geben, denn sie sagen doch nichts darüber, wie oft dieses Blut erneuert wird, und alles hängt doch schliesslich davon ab.

Dies geht, meines Erachtens, aus folgender Zusammenstellung unzweifelhaft hervor. Die Bestimmungen über die Blutmenge der Lungen haben ergeben, dass diese etwa $\frac{1}{12}$ bis $\frac{1}{18}$ ihres Gewichtes an Blut enthalten. Der Blutgehalt des ganzen Körpers beträgt etwa dasselbe. Hierdurch würde man sehr leicht zu der Vermutung veranlasst, dass die Lungen auf die Gewichts- und Zeiteinheit ebenso viel Blut bekämen als der Körper im allgemeinen. Wir wissen aber, dass dies nicht der Fall ist, sondern dass die Lungen in der Zeiteinheit ebensoviel Blut bekommen als der ganze übrige Körper, und also pro Gewichtseinheit eine ausserordentlich viel grössere Blutzufuhr haben als die Organe, welche durch den grossen Kreislauf gespeist werden.

Um bestimmte Vorstellungen über den Kreislauf in quantitativer Hinsicht zu erhalten, müssen wir also die strömende Blutvolumina messen und dieselben mit dem Gewicht der Organe vergleichen.

Unsere hierher gehörigen Kenntnisse sind leider noch ziemlich gering und wir sind weit davon, eine befriedigende Vorstellung über die Verteilung des Blutes auf die verschiedenen Organe zu besitzen.

Aus den vorliegenden Erfahrungen dürfte indes schon jetzt geschlossen werden können, dass tatsächlich die Organe, welche dem Blute notwendige Stoffe übertragen, bezw. es vom schädlichen befreien, eine Blutzufuhr erhalten, die pro Gewichtseinheit berechnet beträchtlich grösser ist, als diejenige, welche die meisten anderen Organe des Körpers bekommen.

Betreffend die Lungen liegt dies so deutlich wie möglich und ich brauche zu dem schon ausgeführten nichts hinzuzufügen.

Auch in bezug auf die Nieren dürfte man dasselbe behaupten können. An acht jungen Hunden machten Landergren und ich Versuche über deren Blutzufuhr unter Anwendung der Stromuhr. Dieselbe war in der Nierenarterie eingesetzt und bei der Operation wurden die Nierennerven jedenfalls zu grösstem Teile durchschnitten. Die betreffenden Beobachtungen können daher keine bestimmten Angaben über die bei normaler Innervation durch die Niere strömende Blutmenge liefern. Da aber aus den Versuchen deutlich hervorging, dass die Nierengefässe trotzdem lange nicht vollständig erlahmt waren, und die Tiere vor dem Versuche etwa 24 Stunden oder länger gehungert hatten, infolgedessen die Menge der durch die Nieren abzugebenden, harntreibenden Substanzen in einem nicht unbedeutenden Grade abge-

nommen hätten, so dürften diese Bestimmungen doch einen gewissen Anhaltspunkt bezüglich der Blutzufuhr zu der Niere unter normalen Verhältnissen abgeben können. Die von uns gefundenen Zahlen betragen pro eine Minute und 100 g Nierengewicht im Minimum 24, im Maximum 87 ccm; das Mittel beträgt etwa 50 ccm, d. h. in diesen Versuchen erhielt die Niere minutlich etwa die Hälfte ihres Gewichtes an Blut. — Nach Transfusion harn-treibender Mittel (Natronsalpeter, Koffein, Kochsalz) steigerte sich die Blutzufuhr in einem sehr hohen Grade und zwar betrug dieselbe bei den betreffenden Versuchen im Minimum 52, im Maximum 140 ccm pro Minute und 100 g Nierensubstanz. Im Mittel aller sechs Versuche, bei welchen die Einwirkung der genannten Mittel untersucht wurde, war die maximale Blutzufuhr 96 ccm pro 100 g Niere.

Ein sehr grosses Interesse beanspruchen die Ermittlungen von Tschuewsky (56) über die Blutzufuhr zu der Thyreoidea. Die A. thyreoidea versorgt nicht ausschliesslich diese Drüse, sondern gibt auch noch einige Ästchen zu den benachbarten Organen (Muskeln, Kehlkopf, Speiseröhre) ab; um nun vom Stromvolumen der Schilddrüsenarterie den Strom durch diese Muskelgefässe in Abzug zu bringen, wurde ihre Lichtung, sowie die des ganzen Stammes gemessen und aus derselben, unter der Annahme, dass die Stromvolumina der Äste einer Arterie sich wie die vierten Potenzen ihrer Durchmesser verhalten (vergl. Thomé), das Stromvolumen der Schilddrüse in Prozenten des mit der Stromuhr gemessenen Gesamtstromes durch die A. thyreoidea berechnet. Hier liegt also eine gewisse Unsicherheit vor; dieselbe bedeutet indes nicht viel, denn auch wenn der Abzug noch viel grösser als der von Tschuewsky berechnete sein würde, bleiben doch seine Resultate in allem wesentlichen bestehen.

Die Versuche wurden an 5 Hunden von 12,5 bis 51 kg Körpergewicht ausgeführt. Das Gewicht der Schilddrüse betrug 1,0 bis 5,9 g. Wenn die Drüsennerven (Vagus) unversehrt waren, strömte, bei einem mittleren Karotisdruck von 90 bis 141 mm Hg pro Minute 6,2 bis 40,1 ccm Blut durch die Drüse. Dies macht pro 100 g Drüsensubstanz eine minutliche Durchblutung von 531 bis 762, durchschnittlich 591 ccm.

Nach Durchschneidung des Vagus steigerte sich in zwei Versuchen das Minutenvolum pro 100 g Drüsensubstanz auf 828 bzw. 1542 g.

Da es nicht gut denkbar ist, dass die Drüse für ihren eigenen Unterhalt eine so ausserordentlich grosse Blutzufuhr nötig hätte, können wir nicht umhin, dieses Verhalten mit der Aufgabe der Drüse, gewisse für den Gesamtkörper notwendige Bestandteile zu bilden, in Zusammenhang zu bringen.

Wesentlich anders lauten die meisten Resultate, welche sich auf Organe beziehen, die, soviel wir bis jetzt wissen, ausschliesslich oder fast ausschliesslich für sich selbst arbeiten und also nicht wie die Lungen, die Nieren und

die sezernierenden Organe in der einen oder anderen Weise neben ihrem eigenen Stoffwechsel andere Aufgaben zu besorgen haben.

Zur ersten Orientierung führe ich nach Tschuëwsky (56) folgende Angaben, welche die Blutzufuhr zu der hinteren Extremität betreffen, an. Bei 6 Hunden von etwa gleichem Körpergewicht (12,5 bis 14,5, durchschnittlich 13,7 kg), bei denen die untersuchte hintere Extremität durchschnittlich 1111 (972 bis 1330) g wog, betrug die minutliche Blutzufuhr bei einem mittleren Blutdruck von 77 (68 bis 90) mm Hg pro 100 g Lebendgewicht im Mittel 3,41 (2,15 bis 4,77) ccm. Bei zwei grossen Tieren von 37 bzw. 51 kg Körpergewicht fanden sich folgende Zahlen: Gewicht der hinteren Extremität: 2,9, 4,0 kg; Blutdruck: 120, 91 mm Hg; Blutzufuhr pro 100 g und Minute: 2,82, 1,93 ccm.

Nach Durchschneidung der Nerven der hinteren Extremität nahm die Blutzufuhr sehr wesentlich zu, ohne indes die an der Niere und besonders der Thyreidea beobachteten Werte bei weitem zu erreichen. Bei kleineren Hunden mit einem mittleren Körpergewicht von 14,6 (12,6 bis 19,7) kg betrug das Stromvolumen pro Minute und 100 g Extremitätengewicht durchschnittlich 9,0 (6,8 bis 15,3) ccm bei einem mittleren Blutdruck von 88 (71 bis 105) mm Hg; bei einem grossen Hund von 37 kg war bei einem mittleren Blutdruck von 115 mm Hg das minutliche Stromvolumen pro 100 g Extremitätengewicht 11,8 ccm.

Die Extremitäten bestehen aber aus vielen Organen von sehr verschiedener Dignität und mit aller Wahrscheinlichkeit nach sehr verschiedenem Bedarf an Blut; es ist daher, um die Frage nach der Blutzufuhr zu den einzelnen Körperteilen genauer aufzuklären, nötig, hier eine nähere Analyse durchzuführen. Vor allem ist es von Interesse, zu untersuchen, wie sich die Blutzufuhr zu den Muskeln unter verschiedenen Umständen gestaltet; wissen wir ja durch die Untersuchungen über den Einfluss der Nerven auf die Muskelgefässe, sowie vor allem durch die gewaltigen Veränderungen des Gesamtstoffwechsels, welche bei verschiedenen Zuständen des Muskels erscheinen, dass hier sehr bedeutende Variationen der Blutzufuhr aller Wahrscheinlichkeit nach stattfinden müssen.

Die ersten hierher gehörigen Untersuchungen und die frühesten, die meines Wissens überhaupt über die Blutzufuhr zu den Organen im Verhältnis zu deren Gewicht ausgeführt wurden, verdanken wir Chauveau und Kaufmann (13—16).

Bei denselben, die am Pferde ausgeführt wurden, wurde ganz einfach die aus der Vene des *M. levator proprius labii sup.* herausfliessende Blutmenge bestimmt. Im allgemeinen lässt es sich wohl sagen, dass diese auch von anderen Autoren an anderen Organen geübte Methode nicht vollkommen einwandfrei ist, da hierbei entweder ein unter Umständen ziemlich bedeutender Blutverlust entsteht oder auch die Bestimmung nur für kurze, wenn auch

wiederholte Perioden geschieht und also nicht eine längere Zeit hindurch ununterbrochen stattfinden kann. Bei einem so grossen Tiere wie dem Pferde und einem so kleinen Muskel wie dem von Chauveau benutzten sind indessen diese Übelstände vollkommen belanglos.

Aus den betreffenden (vier) Versuchen stellte es sich nun heraus, dass der Muskel in der Ruhe pro Minute und 100 g Substanz durchschnittlich 17,5 (6,7 bis 37,4) ccm Blut erhält; wenn der Muskel beim Kauen in Tätigkeit versetzt wurde, nahm die Blutzufuhr bis auf 85 (56,5 bis 123,5) ccm pro 100 g Muskelsubstanz zu. — In einer anderen Versuchsreihe, wo indes das Gewicht des Muskels nicht bestimmt wurde, strömte durch den ruhenden Muskel in zwei Versuchen 3,0 bis 6,97 g, durch den tätigen aber 18,5 bis 24,24 g Blut pro Minute.

Tschuewsky (56) bestimmte mit Hürthles Stromuhr die Blutzufuhr zu *M. gracilis* beim Hunde, wobei er in der früher bei der Thyreoidea angegebenen Weise Korrekturen für die in anderen Ästen des Arterienstammes strömende Blutmenge einführte. Infolgedessen sind seine Zahlen, wie er selber zugibt, nur als Näherungswerte zu betrachten.

Unter normalen Verhältnissen, d. h. vor der Durchschneidung des N. obturatorius, betrug das Blutvolumen für 100 g Muskelsubstanz und Minute bei einem mittleren Druck von 93 bis 135 mm Hg bei drei Tieren von bezw. 13,2, 37 und 51 kg Körpergewicht 15,2, 14,4 und 9,3 durchschnittlich 12,9 ccm. Nach Durchschneidung des erwähnten Nerven bei ebenfalls drei Hunden von bezw. 12,5, 14 und 37 kg Körpergewicht erhielt er bezw. 34,9, 19,6, 25,3, durchschnittlich 26,6 ccm Blut pro Minute und 100 g; dabei betrug der Blutdruck 77 bis 132 mm Hg.

Die ruhenden Muskeln erhalten also, sowohl bei unversehrten als bei durchschnittenen Nerven für die Gewichtseinheit viel mehr Blut als die gesamte Extremität, was, wie selbstverständlich, davon abhängt, dass die Haut, das Fett und die Knochensubstanz (mit Ausnahme des roten Knochenmarkes) eine verhältnismässig viel geringere Blutzufuhr haben.

Aber selbst die grössten Werte für den ruhenden Muskel sind erheblich geringer als die bei der Niere und der Thyreoidea gefundenen. Dagegen erreicht der Blutstrom beim arbeitenden Muskel eine Grösse, die derjenigen bei der entnervten Niere gleichkommt oder sogar übertrifft, was natürlich den Ausdruck des dabei in einem so hohen Grade gesteigerten Stoffwechsels darstellt.

Bohr und Henriques (5, 6) haben entsprechende Versuche am Hundeherzen gemacht. Zu diesem Zwecke wurde das Herz vom ganzen Gefässsystem isoliert, die linke Kammer trieb das Blut durch einen Schlauch zu einer dem normalen Blutdruck etwa entsprechenden Höhe. Das Blut floss durch einen Trichter in ein Massgefäss hinein und von dem zurück zum linken Vorhof, usw. Das rechte Herz kommunizierte durch die eine Lungen-

arterie mit der Vena jugularis; der Überfüllung desselben wurde durch ein in die Leitung eingesetztes Seitenrohr vorgebeugt.

Das linke Herz bildete also ein abgeschlossenes Ganzes und nach Ende des Versuches hatte man im System ebensoviel Blut wie zu Anfang des Versuches bekommen sollen. Da dies aber nicht der Fall war, musste Blut durch den Koronarkreislauf verloren gegangen sein, und dieser Verlust stellt natürlich die Grösse der Blutströmung darin dar. In vier Versuchen erhielten die genannten Autoren pro Minute und 100 g Herzmuskulatur bezw. 41, 34, 19 und 26, durchschnittlich 30 ccm Blut. Unter Hinweis auf die viel grösseren Zahlen, welche Chauveau beim Skelettmuskel gefunden hatte, bemerken die Autoren, dass das Herz nicht ununterbrochen arbeitet, indem die Diastole etwa $\frac{2}{3}$ einer ganzen Herzperiode beträgt. Wenn der Skelettmuskel in der gleichen Weise arbeitete, würden sich aus Chauveaus Versuchen für $\frac{2}{3}$ Minute Ruhe und $\frac{1}{3}$ Minute Arbeit folgende Zahlen herleiten: $\frac{2}{3} \times 16 + \frac{1}{3} \times 76 = 36$, was mit dem Irrigationskoeffizient von Bohr und Henriques sehr nahe übereinstimmt.

Endlich ist die Blutzufuhr zum Kopfe zu berücksichtigen. Hier begegnet uns die Schwierigkeit, dass der Kopf nicht allein von der Karotis, sondern auch von den Vertebralarterien gespeist wird. Bei der Berechnung seiner an der Karotis des Hundes ausgeführten Versuche nimmt Tschuewsky (56) an, dass von sechs Gewichtsteilen jeder Kopfhälfte fünf durch die Karotis und einer durch die Vertebralis gespeist werden und findet dann bei 8 Hunden von 11,2 bis 19,7 kg Körpergewicht und einem Blutdruck von 81 bis 104 mm Hg die minutliche Blutzufuhr für 100 g Kopf durchschnittlich gleich 16 (9,3 bis 23,7) ccm. Bei zwei grösseren Tieren von 37 und 51 kg waren die Zahlen: Blutdruck 120, 86 mm Hg, Blutzufuhr pro Minute und 100 g: 13,4, 8,1 ccm.

In diesen Versuchen waren die Vagi-sympathici unversehrt.

Der Kopf würde also etwa viermal soviel Blut bekommen als die hinteren Extremitäten. Auch wenn die Schwankungen der Werte bei den einzelnen Tieren berücksichtigt werden, ist das Minimum in der Karotis immer noch doppelt so gross, wie das Maximum in der Kruralis.

Dieses Resultat dürfte aller Wahrscheinlichkeit nach damit zusammenhängen, dass der Kopf verschiedene Organe mit starkem Blutbedarf und -Zufuhr enthält. So die Thyreoidea, von welcher ich schon gesprochen habe; ferner möglicherweise die Speicheldrüsen und endlich vor allem das Gehirn.

Betreffend dasselbe hat Jensen in der letzten Zeit einige Beobachtungen mitgeteilt, aus welchen es sich tatsächlich herausstellt, dass dessen Irrigationskoeffizient ein sehr grosser ist, wenn auch hier zugegeben werden muss, dass das Resultat wegen der eingeführten Korrekturen nicht völlig einwandfrei ist. Berechnet für 100 g Gehirns substanz und Minute betrüge die Blutzufuhr bei einem mittleren Druck von 100 mm Hg im Durchschnitt von Versuchen an 9 Kaninchen 136 ccm, mit den Grenzwerten 60 und 279 ccm. Bei zwei

Hunden betrug die Blutzufuhr zum Gehirn durchschnittlich 138 ccm pro 100 g und Minute. Wir finden hier also bei einem Organ, in welchem, so viel wir wissen, keine für die Leistungen des Gesamtorganismus notwendigen Veränderungen des Blutes vor sich gehen, eine Blutzufuhr, die der maximalen bei der Niere gleichkommt. Dies lehrt uns, ein wie starker Stoffwechsel in den höchsten Teilen des zentralen Nervensystems stattfinden muss.

Im Anschluss an diese Erfahrungen sind noch die Angaben über die translatorische Geschwindigkeit des Blutstromes in verschiedenen Arterien kurz zu berücksichtigen. Ich fange mit der Karotis an, weil sich die meisten Bestimmungen auf diese Arterie beziehen. Alle Zahlenangaben sind pro eine Sekunde berechnet. Bei seinen mit dem Hämodromometer ausgeführten Versuchen fand Volkmann, dass die Geschwindigkeit bei 7 Hunden zwischen 205 und 357 mm variierte; bei 3 Ziegen betrug dieselbe 240 bis 358 mm, bei 2 Pferden 254 und 220 mm; nach Unterbindung der A. maxillaris war die Geschwindigkeit in der Karotis 306 bis 431 mm. Bei einem Kalbe stieg die Geschwindigkeit auf 431 mm, bei 3 Schafen auf 241 bis 350 mm.

Mit dem Hämotachometer fand Vierordt bei 15 Hunden eine Geschwindigkeit von 106 bis 342 mm.

Die Versuche von Dogiel erstreckten sich an jedem Tier auf eine viel längere Zeit als die vorigen, weshalb auch die Schwankungen in jedem einzelnen Versuche näher verfolgt und, wie schon erwähnt, sehr bedeutend gefunden wurden. Es ist ja nicht möglich, aus diesen Zahlen Mittelwerte zu berechnen, ich will daher nur die in den betreffenden Versuchen beobachteten Grenzwerte hier verzeichnen. Hierbei sind diejenigen Beobachtungen ausgeschlossen, bei welchen irgend welcher Extraeingriff auf das Tier gemacht wurde. Bei 17 Hunden schwankten die in jedem Versuche erreichten maximalen Werte zwischen 733 und 151 mm, die minimalen zwischen 349 und 58 mm. Bei 6 Kaninchen lagen die Maxima zwischen 566 und 94 mm, die Minima zwischen 94 und 53 mm.

Aus Tschuenskys (56) Versuchen an der Karotis des Hundes finden wir bei unversehrten Nn. vago-sympathici eine mittlere Geschwindigkeit zwischen 385 und 107 mm.

Betreffend die Geschwindigkeit bei den verschiedenen Phasen des Herzschlages fand Vierordt an 2 Hunden auf der Höhe der Systole 297 bzw. 303, auf der Höhe der Diastole 215 bzw. 127 mm. An demselben Tiere hat Cybulski einige Versuche mitgeteilt, aus welchen es hervorgeht, dass bei unversehrten Nerven die Geschwindigkeit während der Systole 238 bis 240 mm, während der Dikrotie 225 bis 248 und während der Diastole 127 bis 177 mm beträgt. Die Durchschneidung des Hals-sympathicus steigerte die systolische Geschwindigkeit von 238 auf 440, die diastolische von 177

auf 425 mm. Die von Chauveau, Bertholus und Laroyenne (12) am Pferde ausgeführten Versuche ergaben bei unversehrten Nerven für die Systole 520, für die Dikrotie 220 und für die Diastole 150 mm. Bei einem Tiere, an welchem der Halssympathicus durchschnitten war, betrug die Geschwindigkeit während der Systole 750, während der Dikrotie 370 und während der Diastole 240 mm. Beim Fressen steigerte sich die Geschwindigkeit bei der Diastole auf 1200, bei der Systole sogar auf 1570 mm, alles unter der Voraussetzung, dass die Ausschläge des Hämodromometers die Geschwindigkeit und deren Veränderungen richtig wiedergaben.

Geschwindigkeitsmessungen an anderen Arterien sind sehr spärlich. An der Kruralis fand Vierordt an 8 Hunden eine Geschwindigkeit von 128 bis 237, durchschnittlich 162 mm. Dogiels zwei Versuche ergaben am gleichen Tiere in dem einen Falle eine Geschwindigkeit von 508 bis 206, in dem anderen eine von 76 bis 44 mm; Cybulski beobachtete in einem Versuche eine mittlere Geschwindigkeit von 287 mm, die nach Durchschneidung der Vagi auf 457 mm anstieg. In Tschuewskys (56) Versuchen an der gleichen Arterie variierte die mittlere Geschwindigkeit bei unversehrten Nerven in 9 Fällen zwischen 38,7 und 223,8 mm. Bei den 7 kleineren Tieren betrug sie durchschnittlich 128 mm, bei den 2 grossen Hunden aber nur 76 mm. Nach Durchschneidung der Extremitätennerven stieg sie bei den kleineren Hunden im Durchschnitt auf 275 (185 bis 336), bei einem grossen Hunde auf 366 mm an.

In einer anderen Versuchsreihe von Tschuewsky (57) war die Geschwindigkeit in der A. cruralis in vier Versuchen 200 bis 339 mm; bei tetanisierender Reizung der Nerven der hinteren Extremität sank sie bis auf 99 mm (von 202 mm) herab; als Nachwirkung trat eine Beschleunigung auf, wobei die Geschwindigkeit in einzelnen Fällen um etwa 50 % zunahm. Bei intermittierender Reizung stieg die Geschwindigkeit während der Reizung selber und noch mehr nach Aussetzung derselben an, wie z. B. vor 339, während 460, nach der Reizung 507 mm.

Eine dritte Versuchsreihe von demselben Autor bezieht sich auf die Einwirkung einer kurzdauernden Anämie (58). Bei unversehrten Nerven betrug die Stromgeschwindigkeit vor der Abklemmung in drei Versuchen 38 bis 149, nach derselben 76 bis 255 mm. Wenn die Nerven durchschnitten waren, stieg die Geschwindigkeit auf durchschnittlich 265 bzw. 366 mm; durch die Einwirkung der Anämie wurde sie bzw. 253 und 419 mm. Entsprechende Versuche an der Karotis ergaben durchschnittlich vor der Abklemmung 107, 179, 293 mm, nach der Abklemmung 174, 232, 412 mm.

Nach einem von Cybulski mitgeteilten Versuche betrug die Geschwindigkeit in der Kruralis während der Systole 356, während der Dikrotie 300 und während der Diastole 177 mm.

In der *A. maxillaris interna* beobachtete Volkmann beim Pferde eine Geschwindigkeit von 232 bis 99, sowie in der *A. metatarsa* eine von 56 mm.

Beim Kaninchen fand endlich Jensen in der *Carotis interna* eine Geschwindigkeit von 102 bis 343, durchschnittlich 172 mm.

Soviel ich die Sache übersehen kann, lassen sich vorläufig keine Folgerungen allgemeinerer Art aus diesen Zahlenangaben ziehen.

IV.

Die ersten Versuche, auf Grund experimentell gewonnener Tatsachen die vom linken Herzen in die Aorta herausgetriebene Blutmenge zu bestimmen, rühren von Volkmann und Vierordt her.

Ersterer bestimmte mit seinem Hämodromometer die Stromgeschwindigkeit in der Karotis und berechnete daraus die in der Aorta, indem er annahm, dass die Gesamtgeschwindigkeit in den aus einem Arterienstamm ausgehenden Ästen sich zu der im Hauptstamm umgekehrt wie die Gesamtquerschnitte verhält.

Volkmann behauptete, dass diese Betrachtung keine sehr erheblichen Fehler einführen könne, und Vierordt stimmte ihm in dieser Hinsicht vollständig bei. „Die Geschwindigkeit in der Karotis ist nunmehr (1858) keine willkürliche Grösse mehr und es handelt sich somit vorzugsweise um die Kaliberbestimmungen der Gefässe, welche sicherlich mit keinen grossen Fehlern behaftet sein können. Der Irrtum, dem man hier ausgesetzt ist, wird für das Blutvolumen einer Systole der linken Herzkammer kaum $\frac{1}{8}$ des Gesamtwertes betragen.“

Bei seinen Versuchen an Hunden, Pferden, Schafen und Ziegen ermittelte Volkmann die Geschwindigkeit in der Karotis zu 205 bis 431 mm in der Sekunde, berechnete daraus die Geschwindigkeit in der Aorta zu 214 bis 993 mm, und dann unter Bezugnahme auf den Querschnitt der Aorta die pro Sekunde ausgetriebene Blutmenge. Beim Menschen wäre die aus dem Herzen bei jeder Systole herausgetriebene Blutmenge gleich 188 g.

Unter Anwendung seiner Tachometerversuche führt Vierordt eine ähnliche Berechnung durch und kommt für das Volumen der bei einer Kammerystole beim Menschen herausgetriebenen Blutmenge zu der Zahl 180 g. „Von welchen gegenwärtig überhaupt noch zulässigen Werten man auch ausgehen mag, man wird zu keinen Resultaten gelangen, die von den Volkmannschen und den meinigen sehr erheblich abweichen können,“ sagt Vierordt im Anschluss zu seiner Berechnung.

Seit dieser Zeit sind indes zahlreiche Erfahrungen gesammelt worden, welche die theoretische Grundlage dieser Berechnungsweise als völlig unstatthaft erwiesen haben. Die Versuche von Jacobson ergaben, dass aller-

dings die Summe der mittleren Ausflussgeschwindigkeit zweier Partialströme in einem System von verzweigten starren Röhren von dem Teilungswinkel unabhängig ist, dass aber andererseits das Verhältnis, nach welchem sich der Stammstrom in die beiden Zweigströme teilt, vom Verzweigungswinkel abhängt, und zwar fließt von der gesamten Wassermasse um so mehr durch den die Verlängerung des Stammstromes bildenden Zweig, je grösser der Winkel ist.

Es kommt ausserdem hinzu, dass im lebenden Körper, wegen der verschieden starken Kontraktion der Gefässmuskeln, der Widerstand in verschiedenen Arteriengebieten sehr verschieden ist, wodurch, wie schon oben ausgeführt, die in eine bestimmte Arterie strömende Blutmenge teils von dem variablen Widerstand in ihren eigenen peripheren Ästen, teils von dem ebenso variablen Widerstande in den übrigen Gefässen bedingt wird. Die von Volkmann und Vierordt geübte Methode kann daher nie zuverlässige Resultate ergeben.

Man hat daher andere, indirekte oder direkte Methoden versucht, um genauere Resultate zu erlangen.

In seinem Buch über die Kreislaufgeschwindigkeiten des Blutes benutzt Vierordt die unter Anwendung der Heringschen Infusionsmethode gewonnenen Resultate in weitem Umfange, um allgemeine Gesetze betreffend den Kreislauf bei verschiedenen Säugetieren zu abstrahieren. Er wandte indes nicht diese Methode an, um die in der Zeiteinheit vom Herzen herausgetriebene Blutmenge zu berechnen, sondern nahm an, dass unter den verschiedenen Säugetiergattungen eine Proportionalität zwischen den Körpergewichten und den durch die einzelnen Systolen ausgetriebenen Blutmassen bestehen muss, und zwar würde sie etwa $\frac{1}{355}$ des Körpergewichtes betragen.

In der letzten Zeit hat aber Stewart (51) die Infusionsmethode zur Bestimmung des bei jeder Systole herausgetriebenen Blutvolumens direkt benutzt. Wie schon erwähnt, bestimmt er durch die Veränderung der elektrischen Leitfähigkeit des Blutes den Zeitpunkt, wann eine in das Blut eingespritzte Kochsalzlösung zu einem bestimmten Ort im Gefässsysteme gelangt. Um das Systolenvolumen des Herzens zu finden, verfährt er nun so, dass er in dem Augenblick, wo das Telephon die Ankunft des verdünnten Blutes zum untersuchten Arterienpunkt anzeigt, eine Blutprobe aus derselben Arterie nimmt und durch Leitfähigkeitsbestimmung den Grad der Verdünnung, d. h. der Mischung des Blutes mit der injizierten Flüssigkeit feststellt; da die Menge der letzteren bekannt ist, so lässt sich die in einer gewissen Zeit aus dem Herzen herausgetriebene Blutmenge berechnen.

Hierbei wird vorausgesetzt, dass sich die gesamte injizierte Flüssigkeit während der Zeitdauer der Injektion vollständig mit dem im Herzen vorhandenen Blut gemischt hat

Um die Versuchsweise Stewarts näher aufzuklären, mag folgendes Beispiel (Versuch XXII) dienen. An einem Hunde von 17,5 kg Körpergewicht wurde um 12^h 10' eine Blutprobe genommen. Um 12^h 11' fing die Transfusion einer 1,5%igen NaCl-Lösung an; dieselbe fand durch die linke Karotis in die linke Herzkammer statt, dauerte 12 Sekunden und betrug 33,5 ccm. Aus einem kleinen Ast der Femoralarterie wurde, nachdem das Telephon die Ankunft des verdünnten Blutes angezeigt hatte, während der 7. bis 17. Sekunde nach der Injektion 25 ccm Blut genommen. Damit die Normalprobe dieselbe Leitfähigkeit wie die letztere Probe hätte, musste zu 10 ccm derselben 0,43 ccm der Kochsalzlösung zugefügt werden. Durch die Infusion war also das Blut um $\frac{1}{23.2}$ verdünnt worden. Die während der 12 Sekunden der Infusionsdauer vom linken Herzen herausgetriebene Blutmenge betrug also $23,2 \times 33,5 = 777,2$ ccm, d. h. pro Sekunde 64,7 und für einen Herzschlag (Pulsfrequenz 74) 52,6 ccm.

Wie ersichtlich ist hier alles davon abhängig, dass die injizierte Flüssigkeit und das Blut so gleichmässig gemischt werden, dass diese Rechnung wirklich gestattet ist. Stewart hat die Fehlerquellen der Methode erörtert und findet, dass dieselben hierbei keinen wesentlichen Einfluss ausüben können. Meinerseits kann ich doch nicht umhin, Bedenken gegen dieselbe auszudrücken.

Die Resultate Stewarts sind folgende. Das Sekundvolumen des Herzens kann auch bei annähernd konstanter Pulsfrequenz beträchtlich variieren, kann aber andererseits bei beträchtlichen Variationen der Pulszahl nahezu unverändert sein und also in umgekehrter Proportion zur Pulsfrequenz sich verändern.

Bei grosser Pulsfrequenz nimmt das Systolevolumen im allgemeinen ab, während das Sekundvolumen entweder unverändert bleibt, oder in der Regel, obgleich in geringerem Masse als das Systolevolumen, abnimmt.

Eine mässige Beschleunigung führt im allgemeinen zu einer Zunahme des Sekund- und Schlagvolumens; doch fällt das Maximum des letzteren oft mit der geringsten Pulsfrequenz zusammen.

Das pro kg Körpergewicht berechnete Sekundvolumen ist ceteris paribus im allgemeinen grösser bei kleineren als bei grösseren Tieren. Dasselbe scheint auch im grossen und ganzen in bezug auf das Schlagvolumen der Fall zu sein. Hierbei ist zu bemerken, dass zwischen den grösseren und kleineren Tieren keine grossen Differenzen der Pulsfrequenz stattfanden.

Die folgende Tabelle enthält eine Zusammenstellung der von Stewart berechneten mittleren Werte für das Sekund- und Schlagvolumen bei Hunden von verschiedenem Körpergewicht.

Hunde, Anzahl u. Körpergewicht	Blutmenge pro Minute und 100 g	Blutmenge pro Systole und 100 g	Blutmenge pro Minute im Verhält- nis z. Körpergewicht	Pulsfrequenz pro Minute
kg	ccm	ccm	ccm	
2 27,9–32,3	13,9	0,17	{ 0,147 0,106*	80
9 10,3–18,2	20,3	0,26	{ 0,214 0,150*	83
6 5,0–9,9	23,0	0,32	{ 0,245 0,193*	82

Die mit * ausgezeichneten Zahlen stellen Mittelwerte der Minima dar.

Zum Vergleich mit diesen Werten haben wir in erster Linie die nach einer ganz anderen Methode von Zuntz an Hunden gewonnenen herbeizuziehen. Er brachte das Herz durch Vagusreizung zum Stillstand und injizierte während desselben in das zentrale Ende der einen Karotis verdünntes Blut, bis ein in die Schenkelarterie eingesetztes Manometer den vor der Vagusreizung stattfindenden Druck angab.

Zuntz teilt in einer vorläufigen Mitteilung (63) nur einen einzigen derartigen Versuch an einem 4,85 kg schweren Hunde mit. In demselben variierte das Minutenvolumen zwischen 162 und 795 ccm, was pro 100 g Körpergewicht und Minute 3,3 bis 16,4 ccm beträgt.

Später erwähnt er (64, S. 412), dass er im Mittel von 71 Versuchen an kleinen 3,5 bzw. 8,5 kg wiegenden Hunden einen Umlauf von 8,3 ccm Blut pro 100 g und Minute gefunden hat. Dabei kamen individuelle, bzw. durch die wechselnden funktionellen Zustände des Kreislaufapparates bedingte Schwankungen zwischen 4,3 und 15,9 ccm vor.

Inwiefern diese Methode ganz zuverlässige Resultate gibt, darüber wage ich, angesichts der komplizierten Vorgänge im Gefäßsystem, nichts bestimmtes zu äussern. Jedenfalls ist die von Zuntz ermittelte Durchschnittszahl nur etwa $\frac{1}{3}$ von der von Stewart bei Hunden von entsprechendem Körpergewicht gefundenen.

Die nach der oben (S. 492) erwähnten Methode von Stolnikow¹⁾ erhaltenen Zahlen für das Puls- und Sekundvolumen des Hundeherzens dürfen als Maximalwerte aufzufassen sein, da der Widerstand, gegen welchen das Herz Arbeit leistete, nur verhältnismässig gering war. Übrigens variieren die Zahlen sowohl in einem und demselben Versuche, als auch von dem einen Versuche zum anderen sehr erheblich.

¹⁾ In den ähnlichen Versuchen von Pawlow ist das Gewicht der Hunde nicht angegeben; sie können daher hier nicht in Betracht gezogen werden.

Pro 100 g Körpergewicht und Minute betragen die Blutvolumina im Minimum 2,5, im Maximum 34,6 ccm. Die in den einzelnen Versuchen beobachteten Minima und Maxima bewegen sich zwischen 2,5 und 13,4, bzw. 5,9 und 34,6 ccm. Das Körpergewicht der Tiere war 1 mal 13 kg, 12 mal zwischen 18 und 28 kg.

Aus diesen Angaben lässt sich indes nichts bestimmtes in bezug auf das mittlere Minutenvolumen schliessen. In zwei Fällen hat Stolnikow jedoch angegeben, welche Stärke das Pulsvolumen am öftesten gehabt hat. Bei einem Tiere von 28 kg Körpergewicht betrug dasselbe bei einer Pulsfrequenz von 222 bis 166 in der weit grössten Mehrzahl der Beobachtungen weniger als 15 ccm. Dies macht pro Minute und 100 g Körpergewicht etwa 12 bis 9 ccm. Bei einem anderen, 22 kg wiegenden Tiere war die Pulsfrequenz 260 bis 146, das Pulsvolumen betrug nur in sehr wenigen Fällen mehr als 15 ccm. Hieraus berechnet sich das Volumen für 100 g Körpergewicht und Minute zu etwa 18 bis 10 ccm.

Bohr und Henriques (7—10) wollten den etwaigen Anteil der Lungen bei der Kohlensäurebildung im Körper feststellen und hatten zu diesem Zwecke nötig, nicht allein die Gase des arteriellen und venösen Blutes, sowie die absolute Grösse des respiratorischen Gasaustausches, sondern auch die während der Versuchsdauer durch die Lungen strömende Blutmenge zu bestimmen. Hierbei verfahren sie in der Weise, dass sie die Aorta nach dem Abgange der Arterien des Aortabogens sowie alle diese Arterien mit Ausnahme der Anonyma banden; die letztere stellten sie mit einer Kanüle in Verbindung, durch welche das Blut nach einer Stromuhr ging; von da strömte das Blut in das zentrale Ende der A. femoralis.

Der grösste Teil der Körperorgane war also fortwährend mit Blut gespeist, nur strömte das Blut durch die absteigende Aorta in entgegengesetzter Richtung als normal. Vom Kreislauf waren der Kopf, die vorderen und der eine der hinteren Extremitäten ausgeschaltet.

In dieser Weise wurden insgesamt 20 Bestimmungen an 8 verschiedenen Hunden von 16 bis 42 kg Körpergewicht ausgeführt. Pro Minute und 100 g Körpergewicht betrug die vom Herzen herausgetriebene Blutmenge zwischen 1,1 und 3,5 ccm; das Mittel der in jedem Versuche beobachteten Maxima beträgt 2,7 ccm.

Diese Zahlen, welche übrigens Bohr und Henriques nie als Normalwerte für das vom Herzen herausgetriebene Blutvolumen benutzt haben, sind ohne Zweifel zu klein, schon deshalb, weil sie auf das ganze Körpergewicht der Tiere bezogen wurden und doch, wie oben bemerkt, ein beträchtlicher Teil der Organe aus dem Kreislauf ausgeschaltet war. Auch teilen die Autoren keine Angaben über den bei diesen Versuchen stattfindenden Blutdruck mit.

Schon früher hatten Howell und Donaldson nach einer von N. Martin ausgebildeten Methode Versuche über das Schlagvolumen des Herzens ausgeführt. Hierbei war das Herz vom grossen Kreislaufe völlig isoliert und entleerte sich durch einen mit der Aorta verbundenen Gummischlauch; von einem Behälter wurde Blut dem rechten Vorhofs zugeführt und strömte durch die künstlich ventilierten Lungen nach dem linken Herzen. Das freie Ende des mit der Aorta verbundenen Schlauches wurde so hoch gestellt, dass die linke Kammer gegen einen Druck von 100 mm Hg und mehr zu arbeiten hatte. Trotzdem betrug die pro 100 g Körpergewicht berechnete, minutlich ausgetriebene Blutmenge, bei maximaler Zufuhr vom rechten Vorhofe aus, durchschnittlich 19,7 ccm — eine Zahl, die mit den von Stewart gefundenen nahe übereinstimmt. Es dürfte doch kaum gestattet sein, aus diesen Versuchen bestimmte Schlüsse in bezug auf die normalen Verhältnisse zu ziehen.

Im Jahre 1870 machte Fick (20) den Vorschlag, in folgender Weise die vom Herzen herausgetriebene Blutmenge indirekt zu bestimmen. „Man bestimme, wie viel Sauerstoff ein Tier während einer gewissen Zeit aus der Luft aufnimmt und wie viel Kohlensäure es abgibt. Man nehme ferner dem Tiere während der Versuchszeit eine Probe arteriellen und eine Probe venösen Blutes. In beiden ist der Sauerstoffgehalt und der Kohlensäuregehalt zu ermitteln. Die Differenz des Sauerstoffgehaltes ergibt, wie viel Sauerstoff jedes Kubikzentimeter Blut beim Durchgang durch die Lungen aufnimmt, und da man weiss, wie viel Sauerstoff im ganzen während einer bestimmten Zeit aufgenommen wurde, so kann man berechnen, wie viel Kubikzentimeter Blut während dieser Zeit die Lungen passierten, oder wenn man durch die Anzahl der Herzschläge in dieser Zeit dividiert, wie viel Kubikzentimeter Blut mit jeder Systole des Herzens ausgeworfen wurden. Die entsprechende Rechnung mit den Kohlensäuremengen gibt eine Bestimmung desselben Wertes, welche die erstere kontrolliert.“

Wegen Mangel an Gaspumpen konnte Fick diese Idee nicht praktisch durchführen und es dauerte bis 1886, als Gréhant und Quinquaud dieselbe wieder aufnahmen. Bei Hunden von 7 bis 18 kg Körpergewicht fanden sie die durch die Lungen strömende Blutmenge gleich 591 bis 2614 ccm pro Minute. Da in den einzelnen Fällen das Gewicht der Tiere von den genannten Autoren nicht angegeben worden ist, lässt sich eine Reduktion auf die Gewichtseinheit nicht durchführen. Setzen wir aber, nach dem Vorgange von Zuntz und Hagemann, voraus, dass das niedrigste Gewicht zur kleinsten, das höchste zur grössten Blutmenge gehört, so ergibt sich pro 100 g und Minute 8,4 bis 14,5 ccm Blut.

An Pferden haben Zuntz und Hagemann diese Methode in grossem Massstabe benutzt. Ihre Resultate, berechnet pro Minute und 100 g Körpergewicht, sind folgende:

Ruhende Tiere				Arbeitende Tiere			
Nr.	Lebendgewicht des Pferdes kg	Blutmenge pro Minute u. 100 g Körpergewicht; ccm		Nr.	Lebendgewicht des Pferdes kg	Blutmenge pro Minute u. 100 g Körpergewicht; ccm	
		ber. aus dem O-Ver- brauch	ber. aus der CO ₂ -Ab- gabe			ber. aus dem O-Ver- brauch	ber. aus der CO ₂ -Ab- gabe
1	373,5	11,8	15,7	12	= Nr. 1	15,8	16,6
2	342	7,0	5,9	13	= Nr. 2	17,4	8,1
3	318	—	41,0	14	= Nr. 2	13,6	20,2
4	Dasselbe Tier	7,1	—	15	= Nr. 3	—	18,7
5	301	6,7	3,8	16	= Nr. 5	15,3	14,1
6	331	14,5	10,3	17	= Nr. 6	18,7	19,5
7	Dasselbe Tier	4,3	6,3	18	= Nr. 6	33,1	23,3
8	442	9,5	6,4	19	= Nr. 8	7,6	5,6
9	Dasselbe Tier	9,9	6,6	20	= Nr. 8	14,5	13,8
10	233	6,7	7,8	21	= Nr. 10	11,1	13,9
11	Dasselbe Tier	6,4	9,5	22	= Nr. 10	13,2	16,0

Wie ersichtlich, variieren die Zahlen selbst beim ruhenden Tiere ganz erheblich: nach dem Sauerstoffverbrauch berechnet pro Minute und 100 g Körpergewicht zwischen 4,3 und 14,5 ccm, nach der Kohlensäureabgabe zwischen 3,8 und 41,0 ccm. Durchschnittlich ergeben die Ruheversuche (mit Ausnahme der Versuche 3 und 4) für ein mittleres Körpergewicht von 348 kg aus dem Sauerstoffverbrauch 8,7 und aus der Kohlensäureabgabe 8,0 ccm Blut pro Minute und 100 g. Für die Arbeitsversuche sind die entsprechenden Zahlen 15,8 bzw. 14,8 ccm.

Bei den Ruheversuchen betrug der absolute Sauerstoffverbrauch durchschnittlich 2081 und die absolute Kohlensäureabgabe 1862 ccm pro Minute. Indes verbrauchten dieselben Versuchstiere in früheren Versuchen bei vollkommener Muskelruhe nur 1050 bis 1600 ccm Sauerstoff pro Minute. Also müssen bei den vorliegenden „Ruheversuchen“ dennoch mancherlei Bewegungen stattgefunden haben; Zuntz und Hagemann reduzieren daher die absolute Menge des minutlich verbrauchten Sauerstoffes auf 1200 ccm, und berechnen daraus die vom Herzen herausgetriebene Blutmenge pro 100 g und Minute zu 4,8 ccm.

Nach dem gleichen Prinzip haben neuerdings Loewy und H. v. Schrötter versucht, die aus dem Herzen des erwachsenen Menschen herausgetriebene Blutmenge zu finden. Sie bestimmten in einer im Original nachzulesenden Weise die Spannung der Kohlensäure und des Sauerstoffes in einem abgesperrten Teil der rechten Lunge, und berechneten daraus die Menge der Kohlensäure und des Sauerstoffes im venösen Blute. Ferner berechneten sie aus der Zusammensetzung der expirierten Luft und unter Bezugnahme auf den schädlichen Raum in den Respirationswegen die Gasspannung und Gasmenge im arteriellen Blut, und erhielten also die zwischen

dem arteriellen und venösen Blut stattfindende Differenz des Sauerstoff- und Kohlensäuregehaltes. Endlich stellten sie die Menge der gleichzeitig abgegebenen Kohlensäure und des aufgenommenen Sauerstoffes fest. Auf Grund dieser teils direkt gefundenen, teils berechneten Werte führen die genannten Autoren eine Rechnung aus, um die in der Zeiteinheit vom Herzen herausgetriebene Blutmenge zu erhalten. Ihre Resultate sind in folgender Tabelle eingetragen.

Nr.	Lebendgewicht der Versuchsperson kg	Blutmenge pro Minute und 100 g Körpergewicht ccm	Nr.	Lebendgewicht der Versuchsperson kg	Blutmenge pro Minute und 100 g Körpergewicht ccm
1	85	11,8	7	= Nr. 3	12,9
2	Dieselbe	8,5	8	54,5	8,3
3	47	22,7	9	Dieselbe	13,2
4	Dieselbe	12,9	10	54	8,3
5	"	8,7	11	Dieselbe	10,6
6	"	8,7	12	"	3,3

Die Verf. betrachten die Bestimmung Nr. 12 als entschieden pathologisch.

Sämtliche Versuche wurden an ruhenden Individuen ausgeführt. Dennoch sind die erhaltenen Zahlen, wie die Verfasser bemerken, nicht als eigentliche Ruhewerte aufzufassen, da durch die Einführung des Lungenkatheters und die gleichzeitige Atmung an der Gasuhr die Zirkulationsverhältnisse doch als beeinflusst anzusehen sind.

Daher ziehen die Autoren vor, aus allgemeinen Mittelzahlen die definitive Rechnung durchzuführen. Sie nehmen also an, dass die Differenz des Sauerstoffgehaltes zwischen arteriellem und venösem Blute auf 100 g Blut 6,5 ccm beträgt, dass der Sauerstoffverbrauch pro Minute bei einem Körpergewicht von 60 kg 250 ccm ausmacht und finden pro 100 g Körpergewicht und Minute eine Blutmenge von 6,4 ccm.

Wie ersichtlich setzt diese Methode voraus, dass keine Kohlensäurebildung und kein Sauerstoffverbrauch in den Lungen selber stattfindet. Wäre dies aber der Fall, so wäre die ganze Methode prinzipiell falsch. Zu der Zeit, als Fick zuerst den Grundgedanken derselben entwickelte, lag gar keine Veranlassung vor, an deren Richtigkeit zu zweifeln. Jetzt verhält sich dagegen die Sache wesentlich anders.

In 20 Bestimmungen an 8 verschiedenen Tieren (Hunden) fanden Bohr und Henriques nach der oben erwähnten Methode, dass ein mehr oder weniger grosser Teil der Kohlensäureproduktion, bzw. des Sauerstoffverbrauches nicht in den Geweben, sondern in den Lungen stattfand. Der Anteil der Lungen an diesen Prozessen war sehr variabel; zuweilen betrug er

die Hälfte oder sogar mehr von dem ganzen respiratorischen Austausch, zuweilen sank er auf ein Minimum herab, und konnte sogar ganz fehlen. So betrug unter den 20 Bestimmungen der erwähnten Autoren der Sauerstoffverbrauch in den Lungen selbst in 7 Fällen mehr als 50% des gesamten Sauerstoffverbrauches; in 76 Fällen variierte er zwischen 20 und 50%, und war in 6 Fällen geringer als 12% (einmal 2%, einmal 0%). Der Anteil der Lungen an der Kohlensäurebildung betrug in 6 Fällen mehr als 50%, in 8 Fällen zwischen 20 und 50%, und war in 6 Fällen geringer als 20% (einmal 2%).

Im allgemeinen scheinen diese Erfahrungen die Beachtung nicht gefunden zu haben, die sie verdienen. Zuntz und Hagemann (64) machen gegen dieselben die Bemerkung, dass die von den dänischen Autoren analysierten venösen Blutproben keine genauen Durchschnittsproben darstellen. „Wir wissen, dass der Eintritt des venösen Blutes in den rechten Vorhof wesentlich beeinflusst wird durch den Druck im Thorax, welcher mit den Atemphasen wechselt; beim normal atmenden Tiere tritt während der Inspiration viel mehr Blut als während der Expiration ins Herz, das Umgekehrte findet bei der künstlichen Atmung curaresierter Tiere statt. Weiterhin beeinflusst aber jede Änderung der Stromgeschwindigkeit im Venensystem den Gasgehalt des ins rechte Herz eintretenden Blutes; bei jeder Stauung wird das besonders sauerstoffarme und kohlensäurereiche Lebervenenblut zurückgehalten und das wenige ins Herz einfließende Blut ist schwächer venös; wir müssen deshalb erwarten, dass beispielsweise bei curaresierten Tieren während der Inspiration wenig und dabei sauerstoffreicheres Blut ins Herz eintritt. Wenn nun die Probenahme, wie es bei diesen Versuchen intendiert ist, der Zeit proportional erfolgt, muss von dem sauerstoffreicheren Blute relativ zu viel in die Probe gelangen.“

„Diese Fehlerquelle wird noch dadurch vergrößert, dass der erhöhte intrathorakale Druck während der Einblasung den Ausfluss des Venenblutes in das Sammelgefäß begünstigt; aus diesen Erwägungen ergibt sich, dass ein zu sauerstoffreiches und zu kohlensäurearmes Venenblut analysiert wurde, und dass deshalb der Unterschied zwischen Venen- und Arterienblut erheblich kleiner gefunden wurde, als es dem Durchschnitt des gesamten gemessenen Blutes, welches mit dem analysierten Atemgase korrespondierte, entsprach.“

Demgegenüber bemerkt Bohr (11), dass die Proben einen längeren Zeitraum hindurch langsam und allmählich und während der Zeiteinheit in genau gleichgrossen Mengen entnommen wurden. Die Schwankungen der Zusammensetzung des Blutes innerhalb des Hohlraums des rechten Herzens müssen sich deshalb, wenn sie überhaupt in grösserem Umfange angetroffen werden, wofür nach Bohr nichts spricht, notwendigerweise gegenseitig ausgleichen. Als besonders kräftig für diese Auffassung sprechend hebt Bohr

einen Versuch hervor, woselbst die respiratorischen Quotienten für die totale Respiration, für den Anteil des Blutes und für den Anteil der Lungen fast gleich gross waren (0,96, 0,98, 0,94); dies lässt sich nicht mit einer ungleichen Mischung des Venenblutes im rechten Herzen in Einklang bringen, und doch betrug der Anteil der Lungen hier 54% des gesamten respiratorischen Stoffwechsels.

Ferner weist Bohr noch auf die Tatsache hin, dass der respiratorische Quotient der Blutgase und der Atemgase lange nicht immer derselbe ist, und findet darin einen weiteren Beweis dafür, dass ein Teil der Umsetzung in den Lungen selbst stattgefunden haben muss.

Nach meinem Dafürhalten kann das Resultat von Bohr und Henriques durch die dagegen gemachten Einwendungen nicht als widerlegt angesehen werden. Wenn dem so ist, so folgt, dass die Ficksche Methode immer etwas zu hohe Zahlen für das Minutenvolumen ergeben muss. Die von Gréhant und Quinquaud, Zuntz und Hagemann, Loewy und v. Schrötter ermittelten Zahlen müssten also, insofern sie Ruhewerte abgeben wollen, in einem gewissen Grade reduziert werden.

Vor mehreren Jahren habe ich bei ganz unversehrtem Kreislauf durch eine in die unverzweigte Aorta eingesetzte Stromuhr den Blutstrom beim Kaninchen gemessen. Als „Normalwerte“ einer Reihe von 16 Versuchen fand ich bei einem Blutdruck in der Aorta von 88 bis 176 mm Hg und einer mittleren Pulsfrequenz von 193 durchschnittlich pro Minute und 100 g Körpergewicht 5,1 ccm Blut; Minimum 3,8, Maximum 6,7. Das Mittel der bei jedem einzelnen Versuche beobachteten höchsten Werte pro 100 g Körpergewicht und Minute betrug bei der gleichen Pulsfrequenz und einem zwischen etwa 80 und 153 mm Hg variierenden Aortadruck 8 ccm; Minimum 4,0, Maximum 11,7 ccm. Das durchschnittliche Körpergewicht meiner Versuchstiere betrug 1,59 kg.

Die Verhältniszahlen, die ich gefunden habe, sind in der Beziehung etwas zu klein, da ich versäumt habe, den Inhalt des Darmtractus vom Körpergewicht der Tiere abzuziehen und den Koronarkreislauf zu berücksichtigen. Diese Fehler dürften indes von keinem erheblicheren Einfluss gewesen sein.

Gegen diese Versuche hat v. Hoesslin bemerkt, dass die benutzte Methode zu falschen Resultaten geführt hat und will dies durch folgende einfache Rechnung zeigen. Das mittlere Sekundvolumen ist beim Kaninchen 0,00085 des Körpergewichtes; das ergibt ein Tagesvolumen von 73,4 kg Blut für ein Kaninchen von 1 kg Gewicht, also 99,1 kg Blut für ein Kaninchen von 1,35 kg. Ein solches Kaninchen verbraucht aber pro Tag ca. 30 g Sauerstoff, während 99 kg Blut, selbst wenn man annimmt, dass das Kaninchenblut 10% Hämoglobin besessen habe, und keine Spur Oxyhämoglobin ins rechte Herz zurückgekehrt sei, nur ca. 19 g O liefern konnte.

Die gleiche Einwendung haben auch Zuntz und Hagemann (64) gemacht. 1 kg Kaninchen braucht in einer Minute etwa 13 ccm Sauerstoff. Da nun der Unterschied im Sauerstoffgehalt des arteriellen und venösen Blutes kaum mehr als 7 % beträgt, müssen beinahe 200 ccm Blut die Lungen passieren, wenn 13 ccm Sauerstoff aufgenommen werden sollen.

Dem gegenüber lassen sich aber die Resultate der eben besprochenen Versuche von Bohr und Henriques herbeiziehen; wenn es richtig ist, dass ein grosser Teil der Kohlensäureproduktion und des Sauerstoffverbrauches in den Lungen selbst stattfindet, so können aus den Zahlen des respiratorischen Gaswechsels keine Schlüsse betreffend das Schlagvolumen des Herzens gezogen werden.

Übrigens lässt sich gegen die oben erwähnten Versuche von Zuntz am Hunde ganz dieselbe Einwendung wie gegen die meinigen richten. Nach diesen ist die pro 100 g und Minute aus dem Herzen herausgetriebene Blutmenge 8,32 ccm. Das Körpergewicht seiner Tiere betrug 3,5 bis 8,5 kg. Bei einem hungernden Hunde von 4,3 kg fand Rubner (Gesetz. d. Energieverbr. S. 105) während des ersten Hungertages in der Respiration 20,0 g C, was pro Minute und 100 g 2,32 ccm CO_2 entspricht. Bei einem Minutenvolumen von 8,32 ccm würde die Differenz zwischen dem arteriellen und venösen Blute etwa 28 % CO_2 entsprechen. Bei einem anderen Hunde von 6,36 kg Körpergewicht fand Rubner (ebenda S. 153) gleichfalls am ersten Hungertage in der Respiration 43,34 g C, d. h. pro 100 g und Minute 3,4 ccm CO_2 ; nötige Differenz zwischen dem arteriellen und venösen Blute mehr als 40 % CO_2 . — Bei einem Hunde von 26,4 kg Körpergewicht fand Zuntz (Arch. f. d. ges. Physiol. 68, S. 194, 1897) selber pro Minute und 100 g Körpergewicht eine Sauerstoffaufnahme von 0,66 ccm, nötige Differenz zwischen dem arteriellen und venösen Blute etwa 8 %. Sogar in diesem Falle, wo es sich doch um ein Tier von viel grösserem Körpergewicht als die von Zuntz bei seinen betreffenden Versuchen benutzten handelte, genügt kaum die pro Minute herausgetriebene Blutmenge, um den tatsächlich stattgefundenen Sauerstoffverbrauch zu erklären, ohne den Lungen einen Anteil dabei zuzuerkennen.

V.

Wenn ich nun endlich daran gehe, diejenigen Erfahrungen zu besprechen, aus welchen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit Schlüsse sich in bezug auf das Schlagvolumen des menschlichen Herzens ziehen lassen, so muss ich in erster Linie hervorheben, dass diese Zahlen sich nur auf den ruhenden Menschen beziehen können, denn unsere Kenntnisse über die bei körperlicher Arbeit stattfindenden Veränderungen der vom Herzen herausgetriebenen Blutmenge sind noch gar zu unbedeutend, um in dieser Hinsicht irgend welche bestimmte quantitative Angaben zu gestatten.

Die einzigen auf direkte Beobachtungen gestützten Zahlen, die wir in dieser Hinsicht benutzen, die von Loewy und v. Schrötter, variieren zwischen 14,8 und 139 ccm. Der niedrigste Wert ist wohl, wie die genannten Autoren selber hervorheben, als pathologisch zu betrachten, da er sich auf einen Kranken bezieht, bei welchem es bereits zur Herzschwäche gekommen war. Auch die maximalen Werte, 95 und 139 ccm, werden von Loewy und v. Schrötter nicht mehr als physiologisch betrachtet; sie betreffen ein Individuum mit den Erscheinungen von chronischem Lungenemphysem, bei welchem zeitweilig Ödeme der Beine, sowie ab und zu stärker hervortretende Bronchialkatarrhe auf eine mangelhafte Funktionstüchtigkeit des Herzmuskels hinwiesen.

Von den übrigen neun Werten der genannten Verfasser liegen acht zwischen 31 und 61 ccm und ergeben als Mittel 50,1 ccm. Dieser Wert dürfte aus oben angegebenen Gründen vielleicht als etwas zu gross zu bezeichnen sein.

Nach derselben Berechnungsweise fand Fick (20) für das Schlagvolumen des menschlichen Herzens bei einer Pulsfrequenz von 70 pro Minute 77 ccm. Auch Place, Zuntz (62) und v. Hoesslin haben ähnliche Berechnungen ausgeführt; die von ihnen erhaltenen Zahlen sind 63 bis 80 ccm (Place), 61 ccm (Zuntz), 76 ccm (v. Hoesslin).

Die übrigen bis jetzt vorliegenden Schätzungen des Schlagvolumens des menschlichen Herzens stützen sich grösstenteils auf dasselbe Prinzip, das Volkmann und Vierordt ihren Berechnungen zu grunde gelegt hatten. Es wird in der einen oder anderen Weise die Stromstärke in einer peripheren Arterie gemessen und daraus unter der Voraussetzung, dass die strömenden Blutvolumina den Querschnitten der betreffenden Arterien proportional sind, das Schlagvolumen des Herzens berechnet (vgl. oben S. 504).

Fick (19) ging dabei von der plethysmographischen Kurve des Armes aus. Unter gewissen Voraussetzungen schloss er daraus, dass die Stromstärke in der Axillaris bei zwei Versuchspersonen 3,9 und 5,9 ccm pro Sekunde betrug. Er nahm nun an, dass die Stromstärke in der Subclavia doppelt so gross war und, nach Vierordt, dass die Stromstärke in der Subclavia zu der in der Aorta sich wie 26:207 verhielt. Er bekam also für die Stromstärke in der Aorta in dem einen Falle $2 \times 3,9 \times \frac{207}{26} = 62$, in dem anderen $2 \times 5,9 \times \frac{207}{26} = 94$ ccm. Da die Pulsfrequenzen gleich 74 bzw. 77 waren, betrugen also die Schlagvolumina 50, bzw. 73 ccm.

Seinerseits führte Hoorweg dieselbe Rechnung auf Grund der bei jedem Herzschlage stattfindenden Erweiterung der Karotis aus. Nach seinen

Ausführungen würden dabei pro Herzschlag 5 ccm Blut passieren. Daraus berechnet Hoorweg unter Anwendung der von Henle angegebenen Durchmesser der hier in Betracht kommenden Arterien das Schlagvolumen des Herzens zu 44,7 ccm.

Endlich hat man unter gewissen Voraussetzungen aus den bei Tieren ermittelten Zahlen Werte für das Schlagvolumen beim Menschen herzuleiten versucht. Es ist selbstverständlich, dass diese Werte nur als ganz approximativ aufgefasst werden können, da man doch nicht behaupten darf, dass ein Analogieschluss hier ohne weiteres berechtigt ist.

Aus seinen Bestimmungen des Schlagvolumens beim Hunde schliesst sich Stewart (51) zu dem beim Menschen durch folgende Überlegung. An einem Hunde von 27,9 kg Körpergewicht betrug das Schlagvolumen bei einer mittleren Pulsfrequenz von 69 pro Minute 46,7 ccm, d. h. 0,177 % des Körpergewichts; das Sekundvolumen war also 0,203 % des Körpergewichts. Bei einem Menschen von 70 kg muss das Sekundvolumen erheblich kleiner sein. Stewart schätzt es zu 0,150 % des Körpergewichts, und bekommt also für das Sekundvolumen 105 g und für das Schlagvolumen, bei einer Pulsfrequenz von 72, 87 g, rund 80 g (= 75 ccm).

Mit aller möglichen Reservation habe ich (54) bemerkt, dass, wenn man aus der Blutmenge pro Minute und Kilogramm Körpergewicht beim Kaninchen das Schlagvolumen beim Menschen berechnen darf, dieses gleich etwa 51 ccm sein würde. Wenn die Dauer eines ganzen Kreislaufes beim Kaninchen und Menschen dieselbe wäre, so würde man für das Schlagvolumen des letzteren 69 ccm bekommen.

Wir erhalten also folgende Zahlen für das approximative Schlagvolumen beim ruhenden Menschen:

50 ccm	Loewy und v. Schrötter (42),
77 „	Fick (20),
63—80 „	Place (48),
61 „	Zuntz (62),
76 „	v. Hoesslin (29),
50—73 „	Fick (19),
45 „	Hoorweg (30),
75 „	Stewart (51),
51—69 „	Tigerstedt (54).

Wenn wir nach Suter den Aortenumfang beim Menschen zu 10 cm schätzen, was einem Querschnitt von 7,958 qcm entspricht, so erhalten wir bei einer mittleren Pulsfrequenz von 70 pro Minute folgende Zahlen für die mittlere Geschwindigkeit des Blutes pro Sekunde in der Aorta des Menschen:

73	mm	Loewy und v. Schrötter,
113	„	Fick,
92—117	„	Place,
84	„	Zuntz,
111	„	v. Hoesslin,
73—107	„	Fick,
66	„	Hoorweg,
110	„	Stewart,
75—101	„	Tigerstedt.

Wie ersichtlich, stimmen diese Zahlen, in wie verschiedener Weise sie auch ermittelt wurden, leidlich gut untereinander überein. Wir können also ziemlich bestimmt behaupten, dass die früheren von Volkmann und Vierordt vertretenen, viel grösseren Zahlen (188 bzw. 180 g für das Schlagvolumen) entschieden zu gross sind. Es muss aber ausdrücklich betont werden, dass das Schlag- bzw. Sekundvolumen keineswegs als eine Konstante aufzufassen ist, denn dasselbe bietet, wie vielerlei Erfahrungen ergeben haben, unter verschiedenen Umständen grosse Schwankungen dar. Die hier mitgeteilten Zahlen bezwecken also nur, eine approximative Schätzung der beim ruhenden, erwachsenen Menschen aus dem Herzen herausgetriebenen Blutmenge zu gestatten.

IX.

Über die Grundlagen der optischen Lokalisation nach Höhe und Breite.

Von

A. Tschermak, Halle a. S.

Mit vier Abbildungen im Text.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. Einleitung	517
II. Historische Vorbemerkungen	518
III. Die Tatsachen retinaler Diskrepanz oder Inkongruenz	527
A. Übersicht der Streckendiskrepanzen	527
B. Übersicht der Richtungsdiskrepanzen	538
IV. Deutung der Diskrepanzerscheinungen	544
A. Ordnungswerte und Grössenwerte	544
B. Einiges über den subjektiven Massstab oder den optischen Grössensinn	547
C. Über die Natur der retinalen Ordnungswerte	553
1. Rolle des Labyrinths	553
2. Rolle der Augenmuskeln	558
V. Über die Herkunft der retinalen Lokalzeichen	560

Wir mögen uns die Mahnung gelten lassen, dass alles, was die fünf Sinne an allgemeinen Eindrücken bieten, nicht die Wahrheiten der äusseren Dinge, sondern die realen Qualitäten unserer Sinne sind. — Die subjektiven Erscheinungen sind überall in der Sinnesphysiologie der alleinige Schlüssel zur physiologischen Wahrheit.

Job. Müller,

Physiologie des Gesichtssinnes
S. 49 – 50, 65.

I. Einleitung.

Kaum in einer anderen Frage der Sinnesphysiologie tritt uns der tiefgreifende Unterschied zwischen der älteren, objektivistischen und der neueren, subjektivistischen Anschauungsweise so deutlich entgegen wie im Problem

des Lokalisierens, speziell des optischen Lokalisierens. Doch soll in der nachstehenden kurzen Skizze nur die Spezialfrage herausgegriffen werden, auf welchen Grundlagen die Lokalisation unserer optischen Eindrücke nach Höhe und Breite beruht; das umfangreiche Kapitel der Tiefenlokalisierung, welches gerade in den letzten Jahren vielfach experimentell bearbeitet wurde, erfordert eine gesonderte zusammenfassende Darstellung.

Auf dem obenbezeichneten Gebiete handelt es sich nicht etwa bloss um die Alternative: angeboren oder erworben. Tiefer und umfassender ist die Verschiedenheit der Grundanschauungen. Im Prinzip behauptet ja die objektivistische Anschauungsweise ein Erkennen, eine Wahrnehmung bestimmter geometrischer Verhältnisse, welche „objektiv“ gegeben oder konstruierbar sind — mögen auch manche neuere Forscher die These eines psychologischen Konstruierens von Richtungs- oder Visierlinien nur mehr bildlich fassen. Demgegenüber kann als Kernpunkt der subjektivistischen Auffassung der Satz bezeichnet werden, dass das Lokalisieren eine subjektive Reaktionsweise darstellt auf Grund irgendwelcher physiologischer Einrichtung des nervösen Apparates. Diese subjektiv-räumliche Reaktionsweise, welche wesentlich durch die sogenannten Lokalzeichen oder Raumwerte der einzelnen nervösen Elemente bestimmt wird, gestattet uns — speziell mit E. Hering — ebenso von einem optischen Raumsinne zu sprechen wie von einem Licht- und Farbensinn¹⁾.

Erst in zweiter Linie steht für die subjektivistische, bezw. physiologische Auffassung die Frage, inwieweit das Lokalisieren in der Netzhaut oder im Zentralorgan begründet ist und inwieweit die unmittelbaren Eindrücke anderer Sinnesgebiete daran mitbeteiligt sind und endlich kompliziertere psychische Faktoren, wie Erfahrung und Gedächtnis, dabei mit in Betracht kommen. Die objektivistische Betrachtung hingegen beginnt gleich mit der Theorie eines psychologischen Konstruktionsprozesses.

Schliesslich ergibt sich für die beiden Anschauungsweisen allerdings auch das Problem, welchen Lokalisationsmomenten eine angeborene, spezifische Begründung zuzuschreiben ist, welch anderen hingegen der Charakter von Produkten des individuellen Erwerbes, der Erfahrung und Anpassung zukommt.

II. Historische Vorbemerkungen.

Ohne hier eigentlich eine Geschichte des optischen Lokalisationsproblems²⁾ geben zu wollen, sei kurz an die wichtigsten Daten erinnert. — Die Lehre,

¹⁾ Den Vergleich zwischen der objektivistischen und der subjektivistischen Anschauungsweise auf diesem Gebiete habe ich speziell ausgeführt in den beiden Monographien „Die Hell-Dunkeladaptation des Auges“ und „Kontrast und Irradiation“ (Ergeb. d. Phys. 1, 2, 1902 u. 2, 2, 1903).

²⁾ Eine solche wäre ein sehr verdienstliches Unternehmen, speziell eine Darstellung über Kants Verhältniss zu diesen Fragen (bezüglich des letzteren vergl. Liebmann, Zur Analysis der Wirklichkeit, 3. Aufl.). Neben den Werken von Helmholtz (49, I. A. 593—597,

dass wir unsere Gesichtsempfindungen längs gewisser Konstruktionslinien in den Aussenraum hinaus verlegen, die sogenannte Projektionstheorie, klingt schon an bei den antiken Denkern. Besonders die Philosophen des 18. Jahrhunderts, speziell Molyneux (1687), Locke (1709), Berkeley (1709), Jurin (1758) u. a. — aber auch Kepler, Scheiner, Priestley — bilden jene Idee weiter aus und vertreten zumeist eine rein empiristische Begründung des optischen Lokalisierens. Nach Porterfield (1759), d'Alembert (1761) und Bartels (1834) erfolgt hingegen die Projektion auf Grund einer angeborenen Einrichtung u. zw. längs der Normalen, die man in der betreffenden Netzhautstelle bzw. zu deren Tangente konstruieren kann — Bartels betonte die Verschiedenheit dieser subjektiven Richtstrahlen von den „objektiven“ Strahlen des Lichteinfallens. Ihren vollendeten Ausdruck findet die Projektionslehre in Volkmanns¹⁾ Darstellung (134—137) aus dem Jahre 1836, welche die durch den hinteren Knotenpunkt laufenden Richtungslinien als Projektionslinien annimmt, ferner bei Treviranus (124, 1837), Mile (unter Polemik gegen Joh. Müller [83, 1837]), speziell aber bei Panum (94, 1858) und Nagel (90, 1861), denen sich Donders (30, 31, 1871) und Hasner (Theorie der Rückkonstruktion [48, 1873]), anschliessen. Auch die klassische Darstellung der Gesichtswahrnehmungen in der physiologischen Optik von Helmholtz (49), welcher die Visierlinien (durch das Zentrum der „Eintrittspupille“ bzw. des kornealen Irisbildes laufend) als Richtungen der Projektion einführt, ist ganz wesentlich von derselben Grundidee beherrscht, ohne dass sich allerdings die Auffassung des Genies einfach in diese Schablone fassen liesse²⁾.

620—621, II. A. 738—741, 765—766), E. Hering (54, 58), Wundt (144), Stumpf (120), Mach (77), sei noch folgende Literatur zitiert:

Ueberweg (131).

A. Classen, Wie orientieren wir uns im Raum durch den Gesichtssinn? Jena 1879.

E. Ackerknecht, Die Theorie der Lokalzeichen. Tübingen 1904.

C. Siegel, Entwicklung der Raumvorstellung des menschlichen Bewusstseins. Wien. 1899. Vergl. auch Deutsche Vierteljahrsschr. f. wiss. Philosophie. 24.

¹⁾ Später (140, 1863—1864) hat Volkmann über das binokulare Einfachsehen Anschauungen entwickelt, welche mit jenen E. Herings (54) wesentlich in Einklang stehen (vgl. Hering [56]).

²⁾ So sagt Helmholtz, dass den Empfindungen, welche uns von einem bestimmten Orte der Netzhaut zugeleitet werden, gewisse Eigentümlichkeiten, nämlich ihre Lokalzeichen, zukommen. Für die Behauptung, dass wir irgend eine Art verborgener Kenntnis von der wirklichen Existenz und Lage der Netzhautstellen haben müssten, scheint ihm jedoch gar kein Grund vorzuliegen (49, I, S. 540—541; II, 681—682). Andererseits könne Volkmanns Theorie von der Projektion der Gesichtsempfindungen nach Richtungslinien „nicht als ein angeborenes und elementares Gesetz aufgefasst werden, welches an und für sich schon die Richtung des Gesehenen bestimmte“ (49, I, S. 621; II, 765). Die Beurteilung der Grössenverhältnisse (Richtungen, Winkel, Strecken) im Sehfeld beruht nach Helmholtz ursprünglich auf Abmessungen mittels der Augenbewegungen — erinnernd an die Lehre von Berkeley und Bain, der Raum sei für unser Empfinden nichts anderes als eine Summe von Bewegungsgefühlen — (so bereits 1855 in dem ganz auf dem Boden der Projektionstheorie stehenden Vortrag: Über das Sehen des Menschen, Leipzig 1855). Über die bezügliche Stellung von Brücke, Wundt, Cornelius, Storch u. a. siehe unten.

Die Emanzipation von der Projektionslehre ward bereits von Joh. Müller eingeleitet. Mit kritischem Scharfblick bezeichnete er die These, dass die Netzhaut die Direktionslinien der Lichtstrahlen bis zu den Objekten empfinde, als eine Mystifikation. „So muss es aber kommen, wenn man in die Erörterung der Bedingungen des Sehens die Physiologie desselben setzt, ohne die ersten physiologischen Grundbegriffe der Sinne befestigt zu haben“ (86, S. 56—57). Joh. Müller setzte an die Stelle der Projektionslehre die Theorie von der Selbstanschauung der Netzhaut oder von der Ortsidentität¹⁾. Die Anordnung der optischen Eindrücke zur Mosaik des subjektiven Sehfeldes sei die Folge der Anordnung, welche den einzelnen gereizten Netzhautelementen zukommt, und zugleich der Ausdruck einer entsprechenden Mosaikanordnung der zugehörigen Hirnrindenelemente. Gewiss ist der mit dieser Grundidee gegebene Fortschritt unverkennbar. Doch lag in jener psychologisch gewiss bedenklichen Auffassung zugleich eine Gefahr. Der Einwurf eines späteren Forschers, warum wir nicht die Grenzen und Zwischenräume der einzelnen Netzhautelemente wahrnehmen, weist als immerhin übertriebene Pointe darauf hin. Im besonderen müssten die Lokalisationsunterschiede und die Lage-differenzen der einzelnen retinalen Elemente, müsste subjektives Lokalzeichen und objektiv-geometrischer Lagewert einander völlig parallel gehen.

Erst E. Hering (54—58) hat sozusagen das Erbe Joh. Müllers angetreten und darauf fussend eine umfassende Theorie des optischen Raumsinns geschaffen — für das Binokularsehen speziell die Theorie der identischen Sehrichtungen korrespondierender Netzhautstellen. Ohne hier eine eigentliche Darstellung von Herings Anschauungen geben zu wollen, sei nur als leitender Gedanke hervorgehoben: den einzelnen nervösen Elementen des Sehorganes (von der Netzhaut bis zur Hirnrinde gerechnet) kommen charakteristische Lokalzeichen²⁾ oder Raumwerte als primäre, selbständige Eigenschaften zu und zwar ist diese Funktion, bezw. die subjektive Sehrichtung, im Prinzip unabhängig von der Lage des betreffenden Elementes zu irgendeinem Konstruktionsmittelpunkt, unabhängig von der Richtungs- oder Visierlinie, ja auch unabhängig von dem Orte des Elementes innerhalb der Netzhautmosaik. Nicht in den Aussenraum hinaus werden die Gesichtseindrücke verlegt, vielmehr erscheint der „objektive“ Aussenraum und der subjektive

1) „Die Netzhaut sieht in jedem Sehfelde nur sich selbst in ihrer räumlichen Ausdehnung im Zustande der Affektion“ (86, S. 55, speziell Kap. II, S. 39—67, auch Kap. III; ferner Lehrbuch der Physiologie, Bd. II, Buch V, I. Abschn., Kap. III, S. 349—364).

2) Nach der ursprünglichen Fassung von Lotze, dem Schöpfer dieses Begriffes (Mediz. Psychologie 1852, speziell S. 325, 355; vergl. auch Rev. philos. 4, 345, 1877), sollte allerdings das Lokalzeichen eine zweite Empfindung ausser der optischen bezw. haptischen sein, nicht ein blosses Moment derselben darstellen. Demgegenüber hat vor allem C. Stumpf (122) betont, dass die Räumlichkeit ebenso wie die Intensität und Qualität ein Moment der Empfindung sei, eine Abstraktion also, die uns nur darum gelingt, weil wir beobachten, dass die Empfindung sich in mehrfacher Weise verändern kann.

Anschauungsraum oder Sehraum, erscheinen geometrische Strecken und subjektive Abstände, geometrische Richtungen und Sehrichtungen als durchaus inkommensurabel, mag auch das Beschreibungsbild der Euklidischen Geometrie für den Aussenraum sichtlich an die Dreidimensionalität des Sehraumes anknüpfen (vergl. Hering [54], § 68—71, S. 164—170, Kirschmann [67], Cyon [21]).

Diese speziell von E. Hering (54—58), Mach (77) und Stumpf (120—123) vertretene Anschauungsweise bildet die Grundlage für die subjektivistische Lokalisationsphysiologie der Gegenwart, welche in philosophischer Beziehung an Lotze anknüpft. Auch die folgenden Ausführungen stehen ganz wesentlich auf diesem Boden.

L i t e r a t u r.

1. G. Alexander u. R. Bárány, Psychophysiologische Untersuchungen über die Bedeutung des Statolithenapparates für die Orientierung im Raum an Normalen und Taubstummen. Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S.-O. 37, 321—362, 414—457. 1904.
2. R. P. Angier, Vergleichende Messung der kompensatorischen Rollungen beider Augen. Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S.-O. 37, 225—249. 1904.
3. H. Aubert, Über den blinden Fleck und die Begrenzung der scharf sehenden Stelle im Auge des Menschen. Jahresber. d. schles. Ges. f. vaterländ. Kultur. 33, 25—28. 1855.
4. H. Aubert u. Förster, Über den Raumsinn der Netzhaut. Jahresber. d. schles. Ges. 34, 33—34. 1856.
5. H. Aubert, Eine scheinbare bedeutende Drehung von Objekten bei Neigung des Kopfes nach rechts und links. Virchows Arch. 20, 381—393. 1860. Vgl. Physiologie der Netzhaut. Breslau 1865. S. 275—278 u. Physiol. Optik. Handbuch der Ophthalm. von Graefe-Saemisch. 1876. S. 667.
6. Derselbe, Physiologische Studien über die Orientierung. Unter Zugrundelegung von Yves Delage, Études experim. sur les illusions statiques et dynamiques de direction. Tübingen 1888.
7. Badal, Micropsie, macropsie et metamorphopsie rétinienne. Rev. hebdom. des sciences méd. de Bordeaux 1881, ref. Ann. d'Oculist. 85, 182—185. 1881.
8. J. M. Baldwin, The effect of size-contrast upon judgements of position in the retinal field. Psychol. Review. 2 (3), 244—259. 1895.
9. E. Berthold, Über die Bewegungen des kurzsichtigen Auges. Archiv f. Ophth. 11 (3), 107—141. 1865.
10. P. Bonnier, Le vertige. 2. éd. Paris. 1904.
11. B. Bourdon, La sensibilité musculaire des yeux. Rev. philos. 1897 octobre. p. 413.
12. Derselbe, La perception visuelle de l'espace. Bibl. de pédagog. et de psychologie par Alfred Binet. Paris. C. Reinwald. 1902.
13. J. Breuer u. A. Kreidl, Über die scheinbare Drehung des Gesichtsfeldes während der Einwirkung einer Zentrifugalkraft. Pflügers Archiv. 70, 494—510. 1898.
14. A. F. Buck, Observations on the overestimation of vertical as compared with horizontal lines. Contrib. to Philos. Univ. of Chicago. 2 (2), 7—11. 1899.
15. A. Classen, Das Schlussverfahren des Sehaktes. Leipzig 1863. Vergl. auch Arch. f. Ophth. 10 (2) und Ges. Abh. über physiologische Optik. 1868 speziell S. 84 ff.
16. Ch. Contejean u. A. Delmas, Sur la „mouvement de roue“ du globe oculaire se produisant pendant l'inclinaison latérale de la tête. Arch. de physiol. 6, 687—692. 1894. (ebenso A. Delmas, Thèse. Paris 1894).
17. C. S. Cornelius, Die Theorie des Sehens und räumlichen Vorstellens. Halle 1861.
18. Derselbe, Zur Theorie des Sehens. Halle 1864.

19. C. S. Cornelius, Zur Theorie des räumlichen Vorstellens mit Rücksicht auf eine Nachbildlokalisation. *Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S.O.* 2, 164—179. 1891.
20. L. Cuignet, De la vision chez le tout jeune enfant. *Ann. d'oculist.* 66, 117—126. 1871.
21. C. v. Cyon, Die physiologischen Grundlagen der Geometrie von Euklid. Eine Lösung des Raumproblems. *Pflügers Archiv.* 85, 576—630. 1901. Vergl. auch *Rev. philosoph.* 58, 85—89. 1902 und *Le sens de l'espace. Dict. de physiol. par Richet* 5, 562—574. Paris 1902.
22. Derselbe, Beiträge zur Physiologie des Raumsinns. II. Täuschungen in der Wahrnehmung der Richtungen durch das Ohrlabyrinth. *Pflügers Archiv.* 90, 585—590. 1902. III. Täuschungen in der Wahrnehmung der Richtungen durch das Ohrlabyrinth. *Ebenda.* 94, 189—250. 1903.
23. Derselbe, Nochmals die Physiologie des Raumsinns. *Pflügers Archiv.* 96, 486—497. 1903.
24. J. Czermak, *Physiolog. Studien.* I. Abt. § 5. Über die unempfindliche Stelle der Retina im menschlichen Auge. *Sitzungsber. d. Wien. Akad.* 12, 358—364. 1854.
25. Derselbe, *Physiol. Studien.* III. Abt. § 17. Über das sogenannte Problem des Aufrechtsehens. *Ebenda.* 17, 566—574. 1863.
26. Y. Delage, Études exp. sur les illusions statiques et dynamiques de direction. *Arch. de Zoolog. expér. 2^e série.* 4, 535—624. 1886. (Vergl. Aubert, *Physiol. Studien* über die Orientierung. Tübingen 1888.)
27. Derselbe, Les Méridiens de l'oeil. *Rev. gén. des sciences.* 3, 114—120. 1892.
28. Delboeuf, Note sur certaines illusions d'optique. Essai d'une théorie psychophysique sur la manière dont l'oeil apprécie les distances, les angles et les grandeurs. *Bull. de l'acad. roy. de Belgique* (2) 19, 195—216. 1865 und (2) 20, 70—97. 1865. Vergl. auch *Sur une nouvelle illusion d'optique. Rev. scientif.* 51, 238. 1893.
29. W. Dobrowolsky, Beiträge zur physiologischen Optik. Über Rollung der Augen bei Konvergenz und Akkommodation. *Archiv f. Ophthalm.* 18 (1), 53—66. 1872.
30. F. C. Donders, Die Projektion der Gesichterscheinungen nach den Richtungslinien. *Archiv f. Ophthalm.* 17 (2), 1—68. 1871. Vergl. auch *Studien über Augenbewegungen. Holländ. Beiträge zu den anat. und physiol. Wissenschaften.* 1874.
31. Derselbe, De projectie der gezichtsverschynselen naar de richtingslijnen. *Onderzoekingen ged. in het Physiol. Laborat. Utrecht. Derde Reeks.* 1, 146—168, auch *Arch. néerl.* 7, 254—276. 1872.
32. Derselbe, Die korrespondierenden Netzhautmeridiane und die symmetrischen Rollbewegungen (Isoskop). *Archiv f. Ophthalm.* 21 (3), 100—132. 1875 u. *Onderzoek. Physiol. Labor. Utrecht 3. R.* 3 (2), 45—78. 1875.
33. Derselbe, Versuch einer genetischen Erklärung der Augenbewegungen. *Pflügers Archiv.* 18, 373—421. 1876. Vergl. auch *Archiv f. Ophth.* 17 (2), 34. 1871.
34. W. Einthoven, Eine einfache physiologische Erklärung für verschiedene geometrisch-optische Täuschungen. *Pflügers Archiv.* 71, 1—43. 1898.
35. E. Emmert, Grössenverhältnisse der Nachbilder. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* 19, 443. 1891.
36. H. Feilchenfeld, Grössenschätzung im Sehfeld. *Archiv f. Ophth.* 53 (3), 401—422. 1902. Vergl. auch *Crzelltitzers Besprechung in der Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S.O.* 30, 149—151. 1902.
37. Derselbe, Zur Lageschätzung bei seitlichen Kopfneigungen. *Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S.O.* 31, 127—150. 1903.
38. A. Fick, De errore quodam optico asymmetria bulbi effecto. Marburg 1851.
39. A. Fick u. P. du Bois Reymond, Über die unempfindliche Stelle der Netzhaut im menschlichen Auge. *Müllers Archiv f. Anat. u. Physiol.* S. 396—407. 1853, auch *Fechners Zentralbl.* 1854. S. 57—72.
40. R. Fischer, Grössenschätzungen im Gesichtsfeld. *Graefes Arch. f. Ophthalm.* 37 (1), 97—136. 1891.

41. R. Fischer, Weitere Grössenschätzungen im Gesichtsfeld. Graefes Archiv f. Ophthalm. 87 (3), 55—85. 1891.
42. M. Frank, Beobachtungen betreffs der Übereinstimmung der Hering-Hillebrand'schen Horopterabweichung und des Kundtschen Teilungsversuches. Pflügers Archiv. 100, 62—72. 1905.
43. H. Friedenwald, Über die durch korrigierende Gläser hervorgerufene binokulare Metamorphopsie. Archiv f. Augenheilkunde. 26, 362—370. 1893.
44. G. F. Fullerton, The doctrine of space and time. Philos. Rev. 10, 113—123, 229—240, 375—385, 488—504. 1901.
45. O. Funke, Zur Lehre vom blinden Fleck. Ber. d. naturforsch. Ges. zu Freiburg i. B. 8 (3), 12—18. 1864.
46. A. Genzmer, Untersuchungen über die Sinneswahrnehmungen des neugeborenen Menschen. Halle 1873.
47. Guillery, Über das Augenmass der seitlichen Netzhautteile. Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S.-O. 10, 83—98. 1896.
48. Hasner, Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Auges. Prag 1873. Vergl. auch „Zur Theorie der Schemppfindung“. Arch. f. Ophth. 21 (1), 43—46. 1875.
49. Helmholtz, Handbuch der physiologischen Optik. I. A. Leipzig. 1856—1866. II. A. 1885—1896.
50. Derselbe, Über die Bewegungen des menschlichen Auges. Verh. d. naturhist.-med. Ver. z. Heidelberg (8. Mai 1863). 8 (3), 62—67, speziell 66. 1865.
51. Derselbe, Über den Horopter. Verh. d. naturhist.-med. Ver. zu Heidelberg (4. Dez. 1863). 8 (3), 122—124. 1865.
52. Derselbe, Über die normalen Bewegungen des menschlichen Auges. Archiv f. Ophth. 9 (2), 153—214, speziell 189. 1863.
53. Derselbe, Über den Ursprung der richtigen Deutung unserer Sinneseindrücke. Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S.-O. 7, 81—96. 1894.
54. E. Hering, Beiträge zur Physiologie. 5 Hefte. 1861—1864. Leipzig.
55. Derselbe, Die sog. Raddrehung des Auges in ihrer Bedeutung für das Sehen bei ruhendem Blick. Reichert-du Bois Arch. f. Physiol. 1864. S. 278—285.
56. Derselbe, Bemerkungen zu Volkmanns neuen Untersuchungen über das Binokularsehen. Reichert-du Bois Arch. f. Physiol. 1864. S. 303—319.
57. Derselbe, Die Gesetze der binokularen Tiefenwahrnehmung. Reichert-du Bois Archiv f. Physiol. 1865. S. 82—97 speziell 82, und S. 152—165, speziell 161.
58. Derselbe, Der Raumsinn und die Bewegungen des Auges. Hermanns H.-B. d. Phys. 8 (1). 1879 spez. 1. Kap. Die Korrespondenz der Netzhäute.
59. F. Hillebrand, Die Stabilität der Raumwerte auf der Netzhaut. Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S.-O. 5, 1—60. 1893.
60. E. Hitzig, Über die beim Galvanisieren des Kopfes entstehenden Störungen der Muskelinnervation und der Vorstellungen vom Verhalten im Raume. Reichert-du Bois Archiv 1871. S. 716—770.
61. Derselbe, Der Schwindel. Nothnagels Spezielle Pathologie und Therapie. 12 (2). Wien 1898.
62. F. B. Hofmann u. A. Bielschowsky, Über die der Willkür entzogenen Fusionsbewegungen der Augen. Pflügers Archiv. 80, 1—40. 1900. Vergl. auch F. B. Hofmann, Einige Fragen der Augenmuskelninnervation. I. Die motorische Anpassung des Auges. Ergeb. d. Physiol. 2 (2), 799—817. 1903.
63. W. Holtz, Über einige Augentäuschungen beim Anblick geometrischer Figuren. Wiedemanns Ann. d. Physik. 10, 158—160. 1880.
64. Derselbe, Über den unmittelbaren Grösseneindruck in seiner Beziehung zur Entfernung und zum Kontrast. Nachrichten von der Göttinger Ges. d. Wiss. 159—167. 1893.
65. Derselbe, Über den unmittelbaren Grösseneindruck bei künstlich erzeugten Augentäuschungen, ebenda S. 496—504. 1893.
66. James, Sense of dizziness in deafmutes. Journ. of Otol. 1883. (Zitiert nach Kreidl [69]).

67. A. Kirschmann, Die Dimensionen des Raumes. Eine kritische Studie. Philos. Stud. 19, 310—417. 1902. Wundt-Festschrift I. Teil. Auch sep.
68. W. Koster, Zur Kenntnis der Mikropie und Makropie. Arch. f. Ophth. 42 (3), 134 bis 178. 1896. — Nachtrag zu meinem Aufsätze: „Zur Kenntnis der Mikropie und Makropie.“ Arch. f. Ophth. 45 (1), 90—96. 1898, u. Arch. of ophthalm 42, 134.
69. A. Kreidl, Beiträge zur Physiologie des Ohrlabyrinths auf Grund von Versuchen an Taubstammen. Pflügers Archiv 51, 119—150 (s. auch Breuer u. A. Kreidl [13]).
70. Kundt, Untersuchungen über das Augenmass und optische Täuschungen. Ann. d. Physik. 120, 118—158. 1863.
71. Landolt, Handb. d. ges. Augenheilk. 2 (2), 660. 1876.
72. C. J. A. Leroy, De la perception monoculaire des grandeurs ou des formes apparentes. Arch. d'ophthalm. 5, 216. 1885.
73. Th. Lipps, Die Raumanschauung und die Augenbewegungen. Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S.-O. 8, 123—171. 1892.
74. J. Loeb, Über den Nachweis von Kontrasterscheinungen im Gebiete der Raumempfindung des Auges. Pflügers Archiv. 60, 509—518. 1895.
75. Derselbe, Über Kontrasterscheinungen im Gebiete der Raumempfindungen. Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S.-O. 16, 298—299. 1898. (Contra Lipps, ebenda 15, 182.)
76. R. Mc Dougall, The subjective horizon. Psychol. Rev., Mon. Sup. 4; Harvard Psych. Studies. 1, 145—166. 1903.
77. E. Mach, Bemerkungen zur Lehre vom räumlichen Sehen. Fichtes Zeitschr. f. Philos. 1865, abgedr. in Populär-wissensch. Vorlesungen, 3. Aufl., Leipzig 1903. Vergl. Analyse der Empfindungen, 4. Aufl., Jena 1904, und Erkenntnis und Irrtum. Leipzig 1905, bes. S. 331—346.
78. Derselbe, Grundlinien der Lehre von den Bewegungsempfindungen. Leipzig 1875.
79. Mandelstamm, Beitrag zur Lehre von der Lage korrespondierender Netzhautpunkte. Archiv f. Ophth. 18 (2), 133—141. 1872.
80. G. Martius, Über die scheinbare Grösse der Gegenstände und ihre Beziehung zur Grösse der Netzhautbilder. Philos. Stud. 5, 601—617. 1889.
81. G. Mayerhausen, Über die Grössenverhältnisse der Nachbilder bei geschlossenen Lidern. Arch. f. Ophthalm. 29 (2), 23—44. 1883.
82. G. Meissner, Beiträge zur Physiologie des Sehorgans. Leipzig 1854.
83. J. Mile, Über Richtungslinien des Sehens. Pogg. Ann. 42, 37—71, 235—263. 1837. — Einwendungen gegen die Richtigkeit der Annahme, dass die Zentralenden der primitiven Nervenfasern durch ihre relative Lage dem Empfindungsvermögen die relative Lage der Peripherieenden anzeigen sollen. Müllers Arch. f. Anat. u. Physiol. 1838. S. 387—412.
84. F. D. A. C. van Moll, Über die normale Inkongruenz der Netzhäute. D. J. und Onderzoek. physiol. Labor. Utrecht. 3. R. 8 (1), 39. 1874.
85. Derselbe, Over afwezigheid van rollbeweging bij zijdelingsche blick richting. Feestbundel a. F. C. Donders Jub. Amsterdam 1888. p. 1.
86. J. Müller, Zur vergleichenden Physiologie des Gesichtssinnes. Leipzig 1826.
87. H. Münsterberg, „Augenmass“. Beitr. z. experim. Psychol. H. 2, 125—181. Freiburg i. B., Mohr. 1889.
88. M. E. Mulder, Ons oordeel over vertical, bij neiging van het hoofd naar rechts of links. Feestbundel a. F. C. Donders Jub., Amsterdam. p. 340—352. 1888. — Unser Urteil über Vertikal bei Neigung des Kopfes nach rechts oder links. Groningen, Noordhoff. 1898. 12 S.
89. Derselbe, Über parallele Rollbewegungen der Augen. Archiv f. Ophth. 21 (1), 68—124. 1875, und: De la rotation compensatoire de l'oeil en cas d'inclination à droite ou à gauche de la tête. Arch. d'ophthalm. 27, 465—470. 1897.
90. A. Nagel, Das Sehen mit zwei Augen und die Lehre von den identischen Netzhautstellen. Leipzig und Heidelberg 1861.
91. W. A. Nagel, Über kompensatorische Raddrehungen der Augen. Zeitschr. f. Psych. u. Physiol. d. S.-O. 12, 346—347. 1896.

92. W. A. Nagel, Über das Aubert'sche Phänomen und verwandte Täuschungen über die vertikale Richtung. *Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S.-O.* 16, 373–398. 1898.
93. J. J. Oppel, Über geometrisch-optische Täuschungen. *Jahresber. d. physikal. Vereins zu Frankfurt a. M.* 1854–1855. S. 37–47.
94. P. L. Panum, Physiologische Untersuchungen über das Sehen mit zwei Augen. Kiel 1858.
95. Derselbe, Die scheinbare Grösse der gesehenen Objekte. *Arch. f. Ophth.* 5 (1), 1–36. 1859.
96. Preyer, Die Seele des Kindes. 6. Aufl. besorgt von L. F. Schaefer. Leipzig 1904.
97. E. Raehlmann u. L. Witkowski, Über atypische Augenbewegungen. *Du Bois Archiv f. Physiol.* 1877. S. 454–478.
98. E. Raehlmann, Physiologisch-psychologische Studien über die Entwicklung der Gesichtswahrnehmungen bei Kindern und bei operierten Blindgeborenen. *Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S.-O.* 2, 53–96. 1891.
99. F. von Recklinghausen, Netzhautfunktionen. *Archiv f. Ophthalm.* 5 (2), 127–179. 1859.
100. Derselbe, Zur Theorie des Sehens. *Pogg. Ann.* 110, 65–92. 1859.
101. C. Reichel, Über den Grössenkontrast. D. J. Breslau 1899.
102. H. Sachs, Die Entstehung der Raumvorstellung aus Sinnesempfindungen. *Psychiatr. Abh.* herausgeb. von C. Wernicke. Nr. 5. Breslau 1897.
103. M. Sachs, Zur Erklärung der Mikropie (nebst Bemerkungen über die geschätzte Grösse gesehener Gegenstände). *Archiv f. Ophthalm.* 44 (1), 87–126. 1897. — Weitere Bemerkungen zur Mikropiefrage. *Ebenda.* 46, 621–630. 1898.
104. M. Sachs u. Wlassak, Die optische Lokalisation der Medianebene. *Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S.-O.* 22, 23–46. 1900.
105. M. Sachs u. J. Meller, Über die optische Orientierung bei Neigung des Kopfes gegen die Schulter. *Arch. f. Ophth.* 52 (3), 387–401. 1901.
106. Dieselben, Untersuchungen über die optische und haptische Lokalisation bei Neigungen um eine sagittale Achse. *Zeitschr. f. Psych. u. Phys. d. S.-O.* 31, 89–109. 1903.
107. Dieselben, Über einige eigentümliche Lokalisationsphänomene in einem Falle von hochgradiger Netzhautinkongruenz. *Archiv f. Ophth.* 57, 1–23. 1903.
108. R. Schirmer, Makropsie und Mikropsie. *Eulenburgs Real-Enzykl. f. d. ges. Heilkde.* 8, 525. 1881.
109. Derselbe, Metamorphopsie. *Eulenburgs Real-Enzykl. für die gesamte Heilkunde.* 9, 28. 1882.
110. M. J. Schleiden, Zur Theorie des Erkennens durch den Gesichtssinn. Leipzig 1861.
111. W. Schlodtman, Ein Beitrag zur Lehre von der optischen Lokalisation bei Blindgeborenen. *Arch. f. Ophth.* 54 (2), 256–267. 1902.
112. Schoeler, Zur Identitäts-Frage. *Arch. f. Ophth.* 19 (1), 1–55. 1873.
113. C. E. Seashore u. M. C. Williams, On illusion of length. *Univ. of Iowa studies in psychology.* 3, 29–37. 1902.
114. A. Skrebitzky, Ein Beitrag zur Lehre von den Augenbewegungen. *Archiv f. Ophth.* 17 (1), 107–116. 1871. Auch *Onderzoek. in het Phys. Lab. te Utrecht.* 3, 424. 1870.
115. St. v. Stein, Über einen neuen, selbständigen, die Augenbewegungen automatisch regulierenden Apparat. *Zentralbl. f. Physiol.* Nr. 9. S. 222–230. 1900.
116. J. G. Steinbuch, Beitrag zur Physiologie der Sinne. Nürnberg 1811, speziell S. 154 bis 270.
117. G. Stevens, Some new methods of examination of the position of the vertical meridians of the retina. *Ophthalm. Record.* 7, 220. 1898.
118. Derselbe, Die Richtungen der scheinbar vertikalen und horizontalen Netzhautmeridiane und ihre physiologischen und pathologischen Verschiedenheiten nebst einer Beschreibung des Klinoskops. *Arch. of ophthalm.* 26 (2). Deutsch v. Abelsdorff *Archiv f. Augenheilkde.* 37, 275–286. 1898.

119. E. Storch, Über die mechanischen Korrelate von Raum und Zeit, mit kritischen Betrachtungen über die E. Heringsche Theorie vom Ortssinne der Netzhaut. Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S.-O. 26, 201—226. 1901. Vergl. auch: Muskelfunktion und Bewusstsein. Wiesbaden 1901 und Über das räumliche Sehen. Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S.-O. 29, 22—43. 1902.
120. C. Stumpf, Über den physiologischen Ursprung der Raumvorstellung. Leipzig 1873.
121. Derselbe, Psychologie und Erkenntnistheorie. Abhandl. d. bayr. Akad. d. Wiss. 1891. S. 485—486. Philos. Philolog. Klasse.
122. Derselbe, Zum Begriff der Lokalzeichen. Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S.-O. 4, 70—73. 1892.
123. Derselbe, Über die Tiefenunterschiede der Gesichtsempfindungen. Sitzungsber. d. Berl. Akad. 47, 867. 1899.
124. G. R. Treviranus, Resultate neuer Untersuchungen über die Theorie des Sehens. Bremen 1837, speziell S. 72—90.
125. A. Tschermak, Über anomale Sehrichtungsgemeinschaft der Netzhäute bei einem Schielenden. Archiv f. Ophth. 47 (3), 508—550. 1899. Vergl. Autoreferat über diese Abhandlung, Zentralbl. f. prakt. Augenheilkde. 1899 Juli. S. 214—216. — Besprechung. Ebenda 1900. S. 209—213. — Über einige neuere Methoden zur Untersuchung des Sehens Schielender. Ebenda 1902 Nov. Dez. — W. Schlotd mann, Studien über anomale Sehrichtungsgemeinschaft bei Schielenden. Archiv f. Ophth. 51 (2), 256—294. 1900.
126. Derselbe, Über physiologische und pathologische Anpassung. Leipzig, Veit & Co. 1900. 30 S.
127. Derselbe, Beitrag zur Lehre vom Längshoropter. (Über die Tiefenlokalisation bei Dauer- und bei Momentreizen. Nach Beobachtungen von Dr. T. Kiribuchi.) Pflügers Archiv. 81, 328—348. 1900.
128. Derselbe, Über die absolute Lokalisation bei Schielenden. Archiv f. Ophth. 55 (1), 1—45. 1902.
129. Derselbe, Neue Untersuchungen über Tiefenwahrnehmung mit besonderer Rücksicht auf deren angeborene Grundlage. Vortrag auf dem I. Kongress für experim. Psychologie zu Giessen. Bericht S. 28—29, Leipzig 1904.
130. Derselbe, Das Anpassungsproblem in der Physiologie der Gegenwart. Arch. des sciences biol. St. Petersburg 1904. (Festschrift für J. P. Pawlow.) 11, Suppl., 79—96.
131. Ueberweg, Zur Theorie der Richtung des Sehens. Zeitschr. f. ration. Medizin (3). 5, 268—282. 1858.
132. V. Urbantschitsch, Über Störungen des Gleichgewichtes und Scheinbewegungen. Zeitschr. f. Ohrenheilkde. 21, 234—294. 1897.
133. Derselbe, Über die Beeinflussung subjektiver Gesichtsempfindungen. Pflügers Archiv. 94, 347—448. 1903.
134. A. W. Volkmann, Neue Beiträge zur Physiologie des Gesichtssinnes. Leipzig 1836.
135. Derselbe, Über die Lage des Kreuzungspunktes der Richtungsstrahlen des Lichtes im ruhigen und bewegten Auge. Pogg. Ann. 45, 207—226. 1838.
136. Derselbe, Revision einiger in meinen Beiträgen zur Physiologie des Gesichtssinnes aufgestellter Leitsätze. Müllers Archiv. 1843. S. 1—13.
137. Derselbe, Art. Sehen in R. Wagners Handwörterbuch der Physiologie. 3 (1), 265 bis 351. 1846.
138. Derselbe, Über einige Gesichtsphänomene, welche mit dem Vorhandensein eines unempfindlichen Fleckes im Auge zusammenhängen. Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. Math.-Physik. Cl. S. 27—50. 1853, und Fechners Zentralbl. 1854. S. 57—72.
139. Derselbe, Mitteilung über identische Netzhautstellen. Monatsber. d. Berl. Akad. 13. Aug. 1863. S. 394—395.
140. Derselbe, Physiolog. Untersuchungen aus d. Gebiete der Optik. Heft I. Leipzig 1863. Kap. V. Über Ursprüngliches und Erworbenes in den Raumwahrnehmungen. S. 139—180. — Heft II. Leipzig 1864. Kap. VI. Von dem Einfachsehen mit zwei Augen.

141. E. H. Weber, Über den Raumsinn und die Empfindungskreise in der Haut und im Auge. Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. Math.-Physik. Kl. 1852. S. 85—164, speziell S. 147—158, und Fechners Z.-Bl. 1853. S. 929—941.
142. v. Wittich, Studien über den blinden Fleck. Archiv f. Ophth. 9 (3), 1—38. 1863.
143. M. Woinow, Über das Sehen mit dem blinden Fleck und seiner Umgebung. Archiv f. Ophthalm. 15 (2), 155—166. 1869.
144. W. Wundt, Beiträge zur Theorie der Sinneswahrnehmung. Leipzig und Heidelberg 1862.
145. Derselbe, Grundzüge der physiologischen Psychologie. 4. A. Leipzig 1893.
146. Derselbe, Zur Theorie der räumlichen Wahrnehmungen. Philos. Studien. 14 (1), 1—118. 1898.

III. Die Tatsachen retinaler Diskrepanz oder Inkongruenz.

Unser optisches Lokalisieren nach Höhe und Breite beruht nach der eben adoptierten Anschauung in erster Linie auf den selbständigen Lokalzeichen oder Raumwerten der einzelnen Mosaikelemente des Sehorganes. Vielleicht der sinnfälligste Beweisgrund für diesen Satz, zugleich ein bedeutsames Argument wider die Projektionstheorie sowie gegen die Lehre von der Selbstanschauung der Netzhaut ist gegeben durch den Nachweis von retinalen Diskrepanzen oder Inkongruenzen d. h. von Widersprüchen zwischen der geometrischen Lage und dem Lokalzeichen der einzelnen Netzhautelemente, Widersprüchen zwischen objektiv Räumlichem und subjektiv Räumlichem.

A. Übersicht der Streckendiskrepanzen.

Es handelt sich hierbei einerseits um sog. Abstands- oder Streckentäuschungen, andererseits um Richtungstäuschungen. Die spezielle Bedeutung dieser typischen Abweichungen des Augenmasses ist m. E. darin zu erblicken, dass sie uns erkennen lassen, dass der Eindruck gleicher Abstände nicht durch äquidistante Netzhautelemente vermittelt wird, ebenso der Eindruck einer bestimmten Richtung nicht durch Elementenreihen von „objektiv gleicher“ Richtung. Subjektiv gleichwertige Elemente haben nach Ausweis der Diskrepanzerscheinungen nicht genau kongruente Lage, die Winkel der zugehörigen Richtungs- oder Visierlinien stimmen nicht genau überein. — Zunächst seien die Äusserungen von Streckendiskrepanz behandelt. Diese Bezeichnung sei im Sinne des Vergleiches mehrerer Strecken oder Abstände untereinander, also im Sinne von relativer Distanz gebraucht. Die Bewertung einer einzelnen Strecke an sich gehört zum sog. Massstabproblem, welches später gesondert erörtert werden soll. Da es sich hier um den Vergleich der verschiedenen Regionen einer und derselben Netzhaut handelt, ist bei allen Untersuchungen über Strecken- oder Richtungsdiskrepanzen Fixation des Kopfes durch einen Stirn- oder Gebisshalter, Festhalten des Blickes, im allgemeinen auch Benützung nur eines Auges und Einhalten der Primärstellung der Augen unerlässliche Vorbedingung. Die sog. Strecken- und Richtungstäu-

schaften, welche bei bewegtem Blicke zur Beobachtung kommen und im allgemeinen von weit geringerem Betrage sind als bei fixiertem Blick, bleiben für die hier zu gebende Darstellung ausser Betracht. Auch ist bei all den geschilderten Beobachtungen vorausgesetzt, dass jeder äussere Anlass zu einer Ungleichartigkeit des subjektiven Massstabes im Sehfelde vermieden wird (vergl. unten).

Das erste Beispiel einer sog. Streckentäuschung bei festgehaltenem Blick, bezw. einer Diskrepanz zwischen subjektivem Lokalzeichen und objektivem Lagewert, bildet der Kundtsche Teilungsversuch. Bei der Aufgabe eine horizontale Strecke nach dem Augenmass zu teilen, während man dauern und zwar mit nur einem Auge die teilende Spitze betrachtet, wird nach Kundt (70) der nach der Wange hin gelegene Abschnitt regelmässig etwas grösser gemacht als der nach der Nase zu gelegene. Aus seinen Resultaten sei nur das folgende herausgehoben: eine Strecke von 100 mm wurde auf 226 mm Distanz nach dem Verhältnis geteilt aussen: innen = 50,33 : 49,67 (L. A.) bezw. 50,155 : 49,845 (R. A.). Ein entgegengesetztes Resultat erhielten zwar H. Münsterberg (87) und R. Fischer (40; aussen:innen = 113,15 : 116,21 R. A. bezw. 114,49 : 115,44 L. A.), doch dürfte dies auf eine von der Regel abweichende Eigentümlichkeit ihrer Augen zu beziehen sein. F. Hillebrand (59) konnte nämlich an sich und anderen das Ergebnis von Kundt — Überschätzung der im Gesichtsfelde nasal gelegenen, auf der Netzhaut temporal abgebildeten Strecke — messend bestätigen; die Differenzen bei nicht zu kleinen Strecken betrugen 6—20'. Analoges fand Feilchenfeld (36), allerdings erst bei relativ grosser Exzentrizität (Gesichtswinkel der Gesamtstrecke über 53,5°); bis dahin halbierte er ohne konstanten Fehler¹⁾. Zu demselben Ergebnis wie die Kundtsche Teilung führt der Versuch auf einer grossen, schwarzen Scheibe bei gegebener Einstellung der Fixiermarke (wagrechte Nadel) und einer Abstandsmarke (weisses Scheibchen) ein zweites weisses Scheibchen auf der anderen Seite solange fein abgestuft, messend (in einem horizontalen Spalt oder an einem horizontalen Träger) zu verschieben, bis die Distanz beiderseits gleich erscheint (Tschermak)²⁾. Für meine Augen sowie für andere Beobachter ergibt sich hierbei ein deutlicher Teilungsfehler zu ungunsten der temporalen Netzhauthälfte, nämlich 30 mm gegen 31—33 mm auf etwa 15 cm Distanz. Derselbe scheint mir bei der Mehrzahl der Untersuchten nicht unerheblich

1) Volkmanns (140) Versuchsergebnis, dass solche Punkte in den beiden Netzhauthorizonten, welche objektiv gleich weit vom Fixationspunkt abliegen, Deckstellen sind, bezieht sich nur auf sehr geringe seitliche Abstände (z. B. 5,24 oder 5,21 mm gleichgesetzt 5,20 mm auf etwa 30 cm Distanz). Möglicherweise war auch die funktionelle Differenzierung seiner Netzhäute eine sehr gleichmässige, wie sich dies beispielsweise bei Feilchenfeld (56) ergeben hat. desgl. für Berthold und Dastich (s. unten) zu erschliessen ist.

2) Eine solche Vorrichtung, als Streckentäuschungsapparat bezeichnet, mit einer längs Gradteilung drehbaren Scheibe und mit feiner Wasserwageneinstellung, hat nach meiner Angabe Mechaniker P. Polikeit in Halle angefertigt.

grösser zu sein, als ihn Kundt an sich selbst gefunden. Nach diesem Verhalten scheinen bei der Mehrzahl der Menschen die an Distanzwert äquivalenten Netzhautelemente aussen und innen nicht symmetrisch zu liegen, sondern auf der nasalen Netzhauthälfte weiter vom Zentrum abzustehen wie auf der temporalen Hälfte desselben Auges.

Eine ganz analoge Schlussfolgerung ergibt sich nach E. Hering für die Lage der an Höhen- und Breitenwert äquivalenten oder korrespondierenden Elemente in beiden Augen. Schon W. Baum hatte den sogen. Vieth-Müllerschen Horopterkreis, welcher den geometrischen Ort der korrespondent abgebildeten Aussenpunkte darstellen sollte, als nicht genau zutreffend vermutet. Er und Meissner (82, speziell § 34, S. 61) betrachteten vielmehr eine frontale Ebene als den wirklichen Längshoropter, d. h. als den geometrischen Ort der auf korrespondenten Längsstreifen der Netzhaut, somit ohne Querdissipation abgebildeten Aussendinge. In solcher Allgemeinheit war diese Formulierung allerdings unzulässig. Die Tatsache, dass die im Vieth-Müllerschen Kreise angeordneten Lote oder Stäbe im allgemeinen nicht in einer Ebene erscheinen, ja bei stark seitlicher Lage sogar in deutlichen Doppelbildern erscheinen können, wurde erst von E. Hering in ihrer vollen Bedeutung erkannt, nämlich als ein Hinweis auf die inkongruente Lage der korrespondierenden Netzhautstellen¹⁾. E. Hering (54, Heft 5, § 118, 296—300) bewies zugleich, dass man Lote oder Stäbe, um sie in einer scheinbaren frontalen Ebene zu sehen, im allgemeinen in einer Kurve von schwächerer Krümmung als der Vieth-Müllersche Kreis anordnen muss: bis zu einem individuell verschiedenen Abstand ist jene Kurve nach dem Beobachter hin abnehmend konkav, jenseits dieser Distanz zunehmend konvex. Dieses Verhalten — weiterhin als Hering-Hillebrandsche Horopterabweichung bezeichnet — (Anordnung des Testobjektes in P, nicht in M; FP = Längshoropterkurve, FM = Vieth-Müllerscher Kreis in Fig. 1) beweist unstreitig, dass beispielsweise mit der Stelle a des linken Auges nicht die geometrisch kongruente Stelle a' des rechten Auges korrespondiert, sondern die weiter nasal gelegene Stelle b'. —

¹⁾ Helmholtz meinte zuerst Nadeln, welche in einem Bogen von der Krümmung des Vieth-Müllerschen Kreises angeordnet waren, gerade d. h. in einer frontalen Ebene zu sehen. Es handelte sich jedoch um einen Irrtum, dadurch bedingt, dass den indirekt gesehenen Nadeln zu geringe Seitenabstände gegeben waren. Später fand auch Helmholtz den Bogen für sich beträchtlich flacher als jenen Kreis. Er erklärte jedoch diese Beobachtung als eine Täuschung infolge einer falschen Schätzung des Konvergenzgrades bzw. der Entfernung und infolge des Mangels sichtbarer vertikaler Distanzen; dadurch seien wir geneigt, einen gegen uns konkaven horizontalen Bogen für gerade zu halten (49, I, 655, 722; II, 801—802, 870—871). Gegenüber dieser Auffassung sei hier nur die sehr geringe individuelle Schwankungsbreite bei jener Einstellung betont (vergl. Tschermak [127], speziell S. 346). Hingegen hat Aubert (5, Phys. d. N. H. § 134, S. 308) aus dem Doppeltereichen solcher Objekte, welche stark seitlich im Vieth-Müllerschen Kreis gelegen sind, sowie aus der Abweichung der Längsmittelschnitte vom Lote den Schluss gezogen: „Es ist notwendig geworden unter (sc. geometrisch) identischen Punkten etwas anderes zu verstehen als unter korrespondierenden Punkten.“

Herings Befund wurde von F. Hillebrand (59) an einem besonderen Spiegelhaploskop mit feinst verstellbaren Fäden messend bestätigt. Derselbe analysierte auch eingehend die Bedeutung dieses Verhaltens für die Lehre von der Stabilität der Raumwerte auf der Netzhaut. Für die Augen von Hillebrand ergab sich ferner eine deutliche Ungleichmässigkeit, indem die Diskrepanzen für die linken Netzhauthälften bzw. für das linke Auge etwa doppelt so gross waren, wie für die rechten bzw. für das rechte Auge. In der nachstehenden Tabelle (Tab. I)¹⁾ seien Hillebrands Zahlen (49, S. 60) wiedergegeben

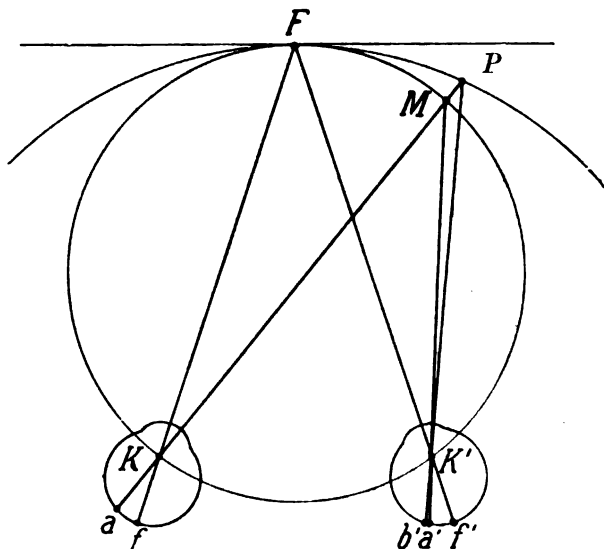


Fig. 1.

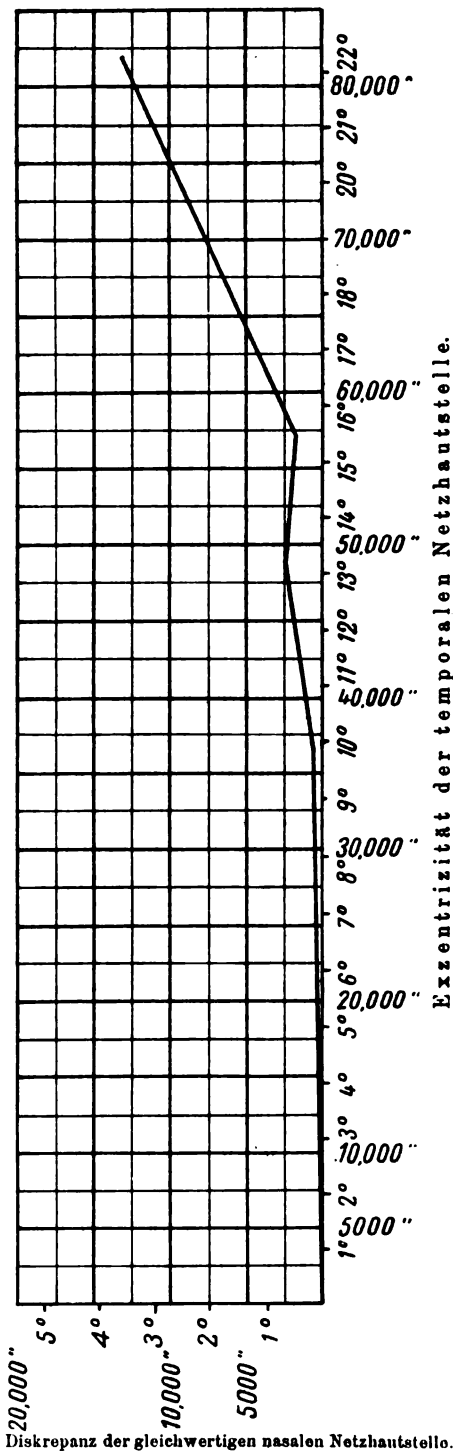
Schema des Längshoropters und des Vieth-Müllerschen Kreises.

und zum Vergleiche analoge Zahlen danebengesetzt, welche ich aus den Daten von Helmholtz (49, I. A. S. 655, II. A. S. 801), Kiribuchi (127) und M. Frank (42) berechnet habe. Es sei nicht versäumt, zu betonen, dass diese für das schematische Auge ausgeführten Berechnungen nur ein ungefähres Bild der tatsächlichen Verhältnisse geben können. Deutlich ersieht man jedoch aus den Zahlen, dass der Lageunterschied bzw. die Diskrepanz mit zunehmender Exzentrizität anfangs langsam, dann immer rascher wächst (man vergleiche speziell die nach den Helmholtzschen Zahlen entworfene Fig. 2). Je grösser bei einem Individuum die Diskrepanz oder Inkongruenz in der Lage der korrespondierenden Elemente ist, um so stärker weicht sein wirklicher

¹⁾ Zum Vergleiche der Diskrepanzwerte mit der Grösse der Netzhautelemente sei folgendes bemerkt. In der Fovea des schematischen Auges entspricht ein Zapfen (zu 0,003 mm Durchmesser gerechnet) etwa einem Winkel von $41''$ — es kommen also 1,45 Zapfen auf $1'$. Ausserhalb der Fovea sind die Masse beiläufig $1'8''$ für einen Zapfen (zu 0,005 mm Durchmesser) bzw. 0,88 Zapfen auf $1'$ — $20,4''$ für ein Stäbchen (zu 0,0015 mm Durchmesser) bzw. 2,9 Stäbchen auf $1'$.

Längshoropter vom Vieth-Müller-schen Kreise ab; bei um so geringerem Abstände geht die flache konkave Zylinderfläche in eine Ebene, weiterhin in eine konvexe Zylinderfläche über. Um so näher muss demnach bei einer fixen Einstellung der Lote, Stäbe oder Nadeln der betreffende Beobachter herangehen, um den subjektiven Eindruck von Anordnung in einer Ebene zu erhalten. Von den bisher untersuchten Personen zeigte J. Bernstein (allerdings ohne Zahlen mitgeteilt, bei Helmholtz [49], I. A. S. 655, II. A. S. 801) die grösste Diskrepanz, dann folgt Hillebrand, hierauf anscheinend M. Frank, Kiribuchi, Helmholtz. Bei zwei Beobachtern, Berthold und Dastich, fand Helmholtz (l. c.) hingegen ein Zutreffen des Vieth-Müller-schen Kreises, demnach überhaupt keine Diskrepanz¹⁾. Ob die Teilungsfehler von entgegengesetztem Sinne, wie sie Münsterberg (40) und H. Fischer (87) erhielten, auf eine individuelle Horopterform von stärkerer Krümmung als der Vieth-Müllersche Kreis hinweisen, muss dahingestellt bleiben.

1) Nach dem bisher vorliegenden Material ist noch nicht zu entscheiden, ob die genannte individuelle Verschiedenheit eine kontinuierliche Variation oder, was mir wahrscheinlicher ist, eine diskontinuierliche oder Sprungvariation nach Typen (bei Fehlen oder Zurücktretten von Zwischenformen — Bateson) darstellt. Eine diskontinuierliche Variation oder Verschiedenheit im Sinne von Rassenmutation (de Vries) liegt allem Anscheine nach auf dem Gebiete des Farbensinnes vor in Form der Typen „Gelbsichtigkeit“ und „Blausichtigkeit“ und zwar sowohl unter den Farbentüchtigen wie unter den Rotgrünblinden (vgl. Tschermak, *Ergebn. d. Phys.* 1, 2. S. 742–752). Die Vererbungsweise dieser wie jener Unterschiede verdiente ein besonderes Studium. Dies gilt auch für die Vererbungsweise der Farbenblindheit mit Rücksicht auf die von de Vries, Correns und E. Tschermak wiederentdeckte Mendelsche Lehre.



Diskrepanz der gleichwertigen nasalen Netzhautstelle.

Fig. 2.

Kurve der Diskrepanz der gleichwertigen Netzhautstellen bei Helmholtz.

E. Herings (54) Voraussetzung, dass das Erscheinen in einer frontalen Ebene — bei Ausschluss aller empirischen Lokalisationsmotive — ein Kriterium sei für Anordnung der Prüfobjekte im Längshoropter, also für Abbildung auf korrespondenten Längsreihen von Netzhautelementen, wurde von A. Tschermak auf Grund von Beobachtungen Kiribuchis (127) erhärtet. Die Empfindlichkeit für Tiefenunterschiede relativ zu jener Anordnung, also für scheinbares Heraustreten aus der Frontalebene erwies sich nämlich als maximal; für alle anderen Anordnungsweisen war sie deutlich geringer.

Tabelle I.

Lage der gleichwertigen Netzhautstellen bei verschiedenen Beobachtern.

Helmholtz (von mir berechnet).

Temporal	Nasal	Differenz
6° 11' 45,1"	6° 15' 13,8"	3' 28,7"
9° 56' 45,9"	10° 4' 51,5"	8' 5,6"
13° 30' 21,3"	14° 10' 18,2"	39' 56,9"
15° 54' 48,1"	16° 23' 36,3"	28' 48,2"
22° 39' 14"	26° 18' 15,7"	3° 34' 1,7"

Hillebrand.

Temporal		Nasal	Differenz	
R. A.	L. A.		R. A.	L. A.
1° 29' 18"	1° 28' 24"	1° 30' 12"	54"	1' 48"
3° 30' 51"	3° 27' 18"	3° 33' 41"	2' 50"	6' 23'
3° 38' 34"	3° 34' 10"	3° 40' 46"	2' 12"	6' 36"
3° 43' 0"	3° 38' 4"	3° 45' 15"	2' 15"	7' 11"
3° 45' 18"	3° 42' 39"	3° 48' 20"	3' 2"	5' 41"
3° 55' 19"	3° 53' 54"	3° 57' 41"	2' 22"	3' 47"
6° 40' 50"	6° 31' 23"	6° 48' 57"	8' 7"	17' 34"
7° 20' 20"	7° 7' 57"	7° 27' 25"	7' 5"	19' 28"
8° 37' 4"	8° 16' 10"	8° 49' 35"	12' 31"	33' 25"
10° 25' 27"	10° 0' 2"	10° 48' 15"	22' 48"	48' 13"

Kiribuchi (von mir berechnet).

Temporal	Nasal	Differenz
6° 0' 48,5"	6° 5' 23"	4' 34,5"
6° 53' 4,7"	6° 58' 9,9"	5' 5,2"
8° 33' 50,6"	8° 43' 42,1"	9' 51,5"
10° 17' 17,2"	10° 30' 22,8"	13' 5,5"
11° 8' 47,1"	11° 23' 58,7"	15' 11,7"
12° 5' 5,6"	12° 19' 39,2"	14' 33,6"

M. Frank (von mir berechnet).

Temporal	Nasal	Differenz
5° 40' 48"	5° 44' 30"	3' 42"
7° 4' 43"	7° 11' 7"	6' 24"
7° 30' 36"	7° 40' 2"	9' 26"
9° 20' 42"	9° 36' 11"	15' 29"

Die beschriebene Hering-Hillebrandsche Horopterabweichung weist zwar bereits deutlich nach derselben Richtung wie der Kundsche Teilungsversuch. Auch hatte bereits Hillebrand die Unterschiede in beiden Fällen von derselben Grössenanordnung gefunden. Doch erschien es nicht überflüssig, die Übereinstimmung der beiden Diskrepanzerscheinungen direkt an derselben Versuchsanordnung darzutun. M. Frank (42) hat auf meine Veranlassung hin solche Beobachtungen ausgeführt. Zunächst wurden drei Lote bei binokularer Fixation des mittleren objektiv symmetrisch und, wie sich zeigte, damit übereinstimmend subjektiv symmetrisch in eine scheinbare Ebene bzw. in den Längshoropter geordnet. Hierauf wurde eines der seitlichen Lote verstellt, dann das eine Auge geschlossen, und jenes Lot unter Fixation des mittleren wieder so eingestellt, dass es denselben Abstand zu haben schien, wie das unverrückte dritte Lot auf der anderen Seite. Diese einäugig getroffene Anordnung stimmte im Mittel durchaus überein mit der binokular vorgenommenen, obzwar sie für das Einzelauge objektiv unsymmetrisch ist: der Gesichtswinkel für das nasal abgebildete Lot ist grösser wie jener für das temporal abgebildete. Die unokulare Einstellung entspricht einer Teilung von 40,39:39,55 mm und 50,76:49,37 mm in 30 cm Abstand, von 40,22:39,79 mm und 50,43:49,67 mm in 40 cm Abstand. — Die Befunde von Kundt, E. Hering, Helmholtz sowie Bernstein, Hillebrand, Tschermak und Kiribuchi, Feilchenfeld, M. Frank (im Gegensatz zu Münsterberg und R. Fischer) lassen sich dahin zusammenfassen, dass — wenigstens in der Regel — die Elemente der äusseren Netzhauthälfte eine steilere Abstufung der Lokalzeichen aufweisen als die Elemente der inneren Hälfte: ein und derselbe funktionelle Unterschied ist temporal bereits nach einer geringeren Anzahl von Elementen, in einer geringeren Exzentrizität erreicht als nasal.

Eine solche Diskrepanz zwischen der subjektiv-räumlichen Differenzierung und der objektiv-geometrischen Anordnung der Netzhautelemente ergibt sich aber nicht bloss für den horizontalen Meridian. Ganz analoges gilt für den vertikalen Meridian, für die Gegenüberstellung von oberer und unterer Netzhauthälfte. Bereits Delboeuf (28), ebenso später Mellinghoff (bei Wundt [145], II., S. 139), Feilchenfeld (36), auch Crzelltizer (sub 36) fanden bei Halbierung vertikaler Strecken unter Fixation der teilenden Spitze einen deutlichen Unterschied, indem der obere, unten abgebildete Abschnitt regelmässig kleiner ausfiel als der untere — nach Delboeuf etwa um $\frac{1}{16}$; für Feilchenfeld ergab sich jener konstante Fehler allerdings erst bei Anwendung grösserer Strecken. Hingegen fand R. Fischer (40, 41) für seine Augen das Umgekehrte, nämlich Überschätzung bzw. Kleinereinstellen der unteren, oben abgebildeten Strecke (100:103,22). Ich selbst finde für meine Augen den Unterschied zu ungunsten der unteren Netzhauthälfte (gleich Delboeuf) von derselben Grössenordnung wie jenen zu ungunsten der temporalen Netzhauthälfte.

Sucht man endlich Gleichungen herzustellen zwischen horizontalen und vertikalen Strecken, so ergibt sich für die meisten Beobachter eine Überschätzung, also Kleinereinstellung der vertikalen Distanzen (Oppel [93], Wundt [144; 145, II, S. 137—139], Chodin (Arch. f. Ophth. 23 [1], 1877), Helmholtz [49], R. Fischer [40, 41], Guillery [47], Seashore und Williams [113], Holtz [63]). Oppel fand ein Minus der vertikalen Strecke von etwa $\frac{1}{18}$ bis $\frac{1}{12}$ der horizontalen, Wundt ein solches bis zu $\frac{1}{5}$, Chodin ein Minus von $\frac{1}{9,5}$ bis $\frac{1}{6}$, Helmholtz ein solches von $\frac{1}{30}$ bis $\frac{1}{6}$, R. Fischer von $\frac{3}{53}$ bis $\frac{1}{7}$. Im gleichen Sinne hat sich Guillery ausgesprochen¹⁾. Nur Delboeuf (28) fand für seine Augen das umgekehrte Verhalten — ein Zugrosseinstellen der vertikalen Strecke. Für Münsterberg (87) tritt eine Überschätzung des vertikalen Abstandes nur ein bei Verwendung von Punkten (nach Wundt [145, II, S. 137], hierbei nur Maximum der Differenz) und bei bewegtem Blick. Von A. F. Buck (14) endlich stammt die Angabe, dass die Überschätzung vertikaler Distanzen bei liegender Körperhaltung etwas grösser sei als beim Stehen.

Selbstverständlich ergeben sich auch für die schrägen Meridiane Diskrepanzen der geschilderten Art. Ein übersichtliches Bild dieser Verhältnisse ist zu gewinnen, wenn man sich die Aufgabe stellt, eine Anzahl von Punkten in einen scheinbaren Kreis zu ordnen, natürlich bei einäugiger Fixation des Zentrums. Man kann sich dazu einer schwarzen Scheibe bedienen, auf welcher eine wagrechte Nadel den Blick fesselt und 8 oder 16 weisse auswechselbare Scheibchen in radiären Schlitzten oder an schwarzen, radiären Trägern fein abgestuft, messend verschoben werden können (Apparat von Tschermak). Solche Beobachtungen führen überzeugend zu dem Schlusse, dass die funktionell gleichwertigen Netzhautelemente, welche also die Empfindung gleichen Abstandes vermitteln, nicht wirklich in gleichem Abstände von der Netzhautmitte gelegen sind. Ein geometrischer Kreis trifft demnach nicht gleichwertige Mosaikglieder — die Äquivalenzlinien auf der Netzhaut laufen nicht genau zirkulär. Vielmehr ist der Radius einer solchen Kurve in der Regel auf der nasalen Hälfte des Horizontalmeridians am grössten, etwas kleiner auf der oberen Hälfte des Vertikalmeridians, noch kleiner auf der temporalen Hälfte, wohl am kleinsten auf der unteren Hälfte. Ein wirklicher Kreis — besser eine wirklich zirkuläre Anordnung einzelner Punkte — muss demnach nach unten, noch mehr nasenwärts, am meisten aber nach oben ausgebuchtet erscheinen²⁾. Die nachstehende Figur (Fig. 3) gibt ein Schema der Streckendiskrepanzen im rechten Auge, die Netzhaut als Ebene von hinten gesehen.

¹⁾ Beim Zeichnen eines Quadrates nach dem Augenmass wird die Höhe von Helmholtz um etwa $\frac{1}{40}$, von Wundt (Vorlesungen über Menschen- und Tierseele. Leipzig 1863, S. 255) um $\frac{1}{5}$ zu niedrig genommen.

²⁾ Dieses Verhalten dürfte bereits der Angabe Recklinghausens (99, S. 134) zugrunde liegen, dass ihm ein wirklicher Kreis bei einäugiger Fixation des Mittelpunktes in dem Durchmesser von aussen oben nach innen unten abgeplattet erscheine. Recklinghausen deutete diese Erscheinung allerdings als dioptrischen Verzerrungseffekt (vgl. unten).

Es sei gestattet, jenes Verhalten und damit das Prinzip einer radiär fortschreitenden funktionellen Differenzierung noch durch eine Parallele aus der Morphologie zu veranschaulichen. An den Blütenkörbchen der Kompositen zeigen die Einzelblüten eine abgestufte Differenzierung, welche man

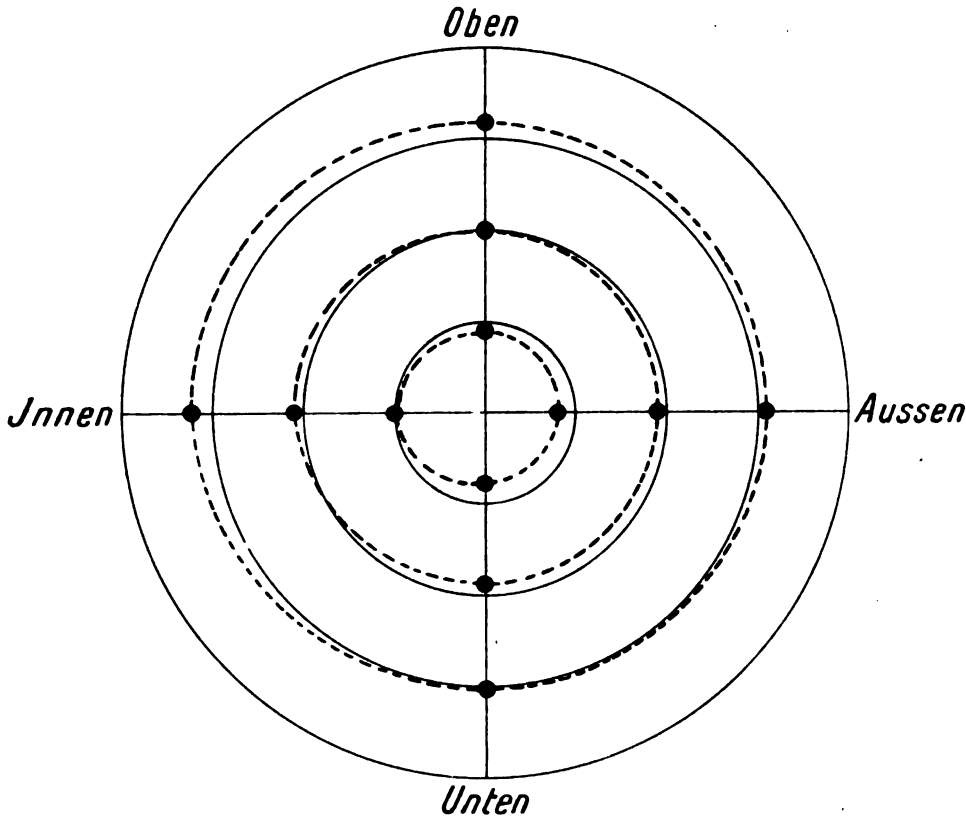


Fig. 8.

Schema der Streckendiskrepanzen im rechten Auge (die Netzhaut als Ebene von hinten gesehen).

Die ausgezogenen Linien stellen geometrische, konzentrische und äquidistante Kreise dar. Die gestrichelten Linien verbinden jene Netzhautelemente, welche den subjektiven Eindruck konzentrischer und äquidistanter Kreise vermitteln.

schematisch als vom Zentrum aus radiär nach der Peripherie hin fortschreitend betrachten kann. Doch ist, zumal in gewissen Fällen, das Gefälle dieser Abstufung in den einzelnen Radien ungleichmässig, so dass die Verbindungslinien gleichgestalteter Einzelblüten oft nicht unerheblich von Kreisen abweichen. Man vergleiche die nachstehende Figur (Fig. 4)¹⁾.

¹⁾ Die Herstellung des Photogramms verdanke ich meinem Freunde Professor Dr. G. Sobernheim-Halle.

Aber nicht bloss beim Vergleich der einzelnen Netzhautmeridiane untereinander, auch schon innerhalb eines und desselben Meridians ergeben sich deutliche Streckendiskrepanzen. Einem und demselben Gesichtswinkel bzw. Bildwinkel entspricht auch hier nicht ein konstanter funktioneller Unterschied der Netzhautelemente; objektiv gleiche Strecken im Netzhautbilde bedingen nicht Grössengleichheit der subjektiven Eindrücke. Dieser Schluss ergibt sich aus der bekannten Erfahrung, dass ein Scheibchen oder eine Strecke auf gleichmässigem Grunde bei abgewandtem Blick



Fig. 4.

Blütenkörbchen einer Komposite als Beispiel einer ungleichmässig radiär fortschreitenden Differenzierung.

kleiner erscheint als bei direkter Betrachtung (Fechner 1866 contra Panum [94, 95], ebenso Wittich [142], Aubert [Phys. d. N. H. S. 252]). Von diesem Verhalten kann man sich unter anderem leicht überzeugen, wenn man einen abstechenden Eindruck z. B. den des Mondes durch willkürliches Schielen in ein direkt gesehenes und ein indirekt gesehenes Halbbild zerfällt; das letztere erscheint deutlich kleiner. Dieser Unterschied nimmt im indirekten Sehen mehr und mehr zu. Allerdings kommt solchen Beobachtungen nur dann Beweiskraft zu, wenn ein wirkliches Kleinerwerden der Fläche oder des Winkels des Netzhautbildes — der Tangentenfehler (Kundt, Hering, Helmholtz)¹⁾ —

¹⁾ Die Grösse des Tangentenfehlers wird beispielsweise illustriert durch das Schachbrettmuster von Helmholtz, welches die Projektion der Richtkreise des Blickfeldes auf eine Ebene darstellt (49, I. S. 553, II. S. 695). Die oben erwähnte Diskrepanz im indirekten Sehen gibt sich auch an diesem Muster dadurch kund, dass „die weit nach oben und unten gelegenen Quadrate zu niedrig gegen ihre Breiten, die weit nach rechts und links gelegenen

vermieden wird. Zu diesem Behufe bringt man das Objekt entweder dem Auge gerade gegenüber und lässt bloss den Blick wandern, oder man verschiebt das Objekt auf dem Kreisbogen eines Perimeters. Dabei wird der Bildwinkel mit wachsender Exzentrizität sogar etwas grösser, da der Konstruktionsmittelpunkt bezw. der mittlere Knotenpunkt mehr und mehr nach vorne gegen den Hornhautscheitel rückt (vergl. Landolt und Nuel¹). Trotzdem besteht die oben geschilderte Streckentäuschung.

Bei einer messenden Untersuchung dieses Diskrepanzfalles ist bereits R. Fischer (41), ebenso später Feilchenfeld (36) (desgleichen Crzellitzer [sub 36]) zu dem Resultate gelangt, dass der Versuch eine Strecke unter Fixation des einen Endes zu teilen stets zu einer sog. Unterschätzung, einem Zugrosseinstellen des peripheren Teiles führt; und zwar ist diese Abweichung immer noch grösser, als nach dem Tangentenfehler zu erwarten. Das selbe gilt von der Abweichung beim Versuche, drei indirekt gesehene Scheibchen in eine scheinbare Vertikale oder Horizontale einzustellen (R. Fischer [41], Bourdon [12], p. 103). Die Grösse dieser Diskrepanz ist übrigens in den einzelnen Halbmeridianen von R. Fischers Augen verschieden und zwar am kleinsten für den temporalen, etwas grösser für den oberen, weit stärker für den nasalen, am bedeutendsten für den unteren Halbmeridian. Analoges fand Guillery (47), als er auf dem Perimeter eine indirekt gesehene, tangential gestellte Strecke einer gegebenen, direkt betrachteten gleich zu machen suchte. Die indirekt gesehene Strecke wurde im Mittel zu gross eingestellt und zwar umsomehr, je exzentrischer sie lag. Die Abweichung ist für Guillery am kleinsten im nasalen, grösser im temporalen (also umgekehrt wie bei R. Fischer!), am grössten im unteren Halbmeridian.

Zusammenfassend kann man sagen, was speziell R. Fischer (40, 41) betont hat, dass beim Vergleich des objektiven Gesichtsfeldes und des subjektiven Sehfeldes das letztere, auch bei Konstanthalten des Gesichtswinkels der Objekte, gewissermassen eine zentrische Schrumpfung zeigt, welche nach dem Rande hin immer mehr zunimmt. Ausmass und Abstufung derselben nach den einzelnen Halbmeridianen scheinen individuell zu variieren²). — Das Verhalten in der Umgebung des blinden Fleckes sei unter den Richtungstäuschungen im nächsten Abschnitt behandelt.

vielleicht etwas zu schmal in ihrer Breite erscheinen* (Helmholtz [49], I. S. 555, II. S. 697). Auch die von Helmholtz (49, S. 556 bezw. 698) hervorgehobene Erscheinung sei hier angeführt, dass das Gesamtgesichtsfeld beider Augen viel enger zu sein scheint, als es seiner objektiven Ausdehnung — etwa 180° in der Quere — entspricht.

¹) Versuch einer Bestimmung des Knotenpunktes für exzentrisch in das Auge fallende Lichtstrahlen. Arch. f. Ophthalm. 19 (3). 391. 1873.

²) „Alle indirekt gesehenen Punkte verlegen wir in falsche Richtungen, indem wir den Winkel zwischen ihrer Richtungslinie und der Blicklinie zu klein nehmen“ (Helmholtz [49], I. S. 620, II. S. 765). Ebenso findet Chas. B. Morrey auf Grund des Tastversuchs nach momentanem Sichtbarmachen eines exzentrischen Objektes, dass wir geneigt sind, dasselbe so zu lokalisieren, als wäre es dem Fixationspunkte genähert.

B. Richtungstäuschungen.

Analoges wie die Streckentäuschungen lehren uns jene Erscheinungen, welche man als elementare Richtungstäuschungen des Auges zu bezeichnen pflegt. Auch in diesen sind m. E. Beweismomente gegeben für eine physiologische Begründung der Lokalzeichen oder Raumwerte, d. h. zunächst Gründe gegen eine Identität oder völlige Übereinstimmung von funktioneller Differenzierung und geometrischer Anordnung der Netzhautelemente.

Die grundlegende Beobachtung auf diesem Gebiete bildet die Entdeckung, dass bei Ausschluss aller empirischen Anhaltspunkte die scheinbare Vertikale des einzelnen Auges eine Abweichung vom Lote zeigt¹⁾. Die vertikal empfindende Elementenreihe, der Längsmittelschnitt nach Hering (oder die „vertikale Trennungslinie“ nach Meissner [82]), und der Lotmeridian stimmen nicht überein. Diese sog. Inkongruenz der Netzhäute wurde fast gleichzeitig von Hering (54 III. S. 175, 55), Helmholtz (50, 51, 52) und Volkmann (139, 140) gefunden²⁾, seither von zahlreichen Beobachtern bestätigt [Berthold (9 und sub 49), Dastich (sub 49), Dobrowolsky (29), van Moll (84, 85), Donders mittelst des sog. Isoskops (32), Knapp (sub 49), Landolt (71), G. T. Stevens (117, 118), Tschermak (125), M. Sachs und Meller (107)]. Jene Abweichung, von Donders Winkel V genannt, besteht bei der ganz überwiegenden Mehrzahl der Beobachter in einer geringgradigen Divergenz der Längsmittelschnitte nach oben — angenäherte Primärstellung bzw. Geradeausrichten des Blickes ohne Akkommodation vorausgesetzt. Nur Stevens (117, 118) fand unter diesen Verhältnissen bei einzelnen Individuen schwache Konvergenz der Längsmittelschnitte nach oben und zwar in solchen Fällen, in welchen die Augen beim ziellosen Blick in die Ferne nach oben abweichen (Anaphorie im Gegensatze zur Kataphorie mit Divergenz der Längsmittelschnitte nach oben). Bei manchen Individuen ist die Abweichung allerdings sehr gering, ja sie kann fehlen (Landolt [71], Stevens [117, 118]). Übrigens variiert der Abweichungsgrad bzw. die Orientierung des Auges um die Gesichtslinie bei einem und demselben Beobachter im Verlaufe längerer Versuchsdauer, im Verlaufe des Tages oder gar längerer Zeit. Donders (32), welcher den Einfluss einer ganzen Reihe von Faktoren messend untersuchte, fand für sich ein Minimum von $2,6^\circ$, ein Maximum von $4,85^\circ$, im Mittel $3,304^\circ$. Die künstliche Veränderlichkeit des Winkels V durch den Fusionszwang — beispiels-

¹⁾ Ausser Betracht bleibt hier die Abweichung der scheinbaren Vertikalen vom Lote bei binokularem Sehen. Man vergleiche diesbezüglich: Jastrow (zit. unten), Bourdon (12, p. 162).

²⁾ Das Schieferscheinen eines Lotes oder eines rechtwinkligen Kreuzes bei einäugiger Fixation hatte bereits Recklinghausen beobachtet, ebenso die Zunahme dieser „Täuschung“ bei stärkerem Nahesehen (bei 250 mm Distanz fehlend, bei 80 mm $3^\circ 16'$ für R. A., $3^\circ 59'$ für L. A.). Er deutete jedoch seine Beobachtungen als rein dioptrisch, durch Schiefstand der Hornhaut bedingt (99, S. 129–134).

weise bei Benützung drehbarer Haploskopscheiben — sei hier nur nebenbei erwähnt (Donders, Helmholtz, A. Nagel, E. Hering, F. B. Hofmann und A. Bielschowsky [62]). Die Meinung, dass die Abweichung bei Myopen durchwegs geringer sei als bei Emmetropen, erscheint mir nicht hinlänglich gestützt (vergl. die bezüglichen Angaben in der nachstehenden Tabelle).

Die Einstellung des Durchmessers je einer beweglichen Scheibe bei einäugiger Betrachtung und die Einstellung zweier solcher bei binokularer Verschmelzung oder binokularer Ergänzung zweier Radien zu einer Vertikalen liefert ein wesentlich gleiches Resultat, so fand Volkmann (140) einäugig $0,82^\circ$ (R. A.) + $1,307^\circ$ (L. A.) = $2,127^\circ$, zweiäugig $2,25^\circ$, Schweigger-Seidel (sub 140) $0,657^\circ$ (R. A.) + $0,663^\circ$ (L. A.) = $1,32^\circ$. Die Richtungsdiskrepanzen, ebenso die Streckendiskrepanzen verhalten sich übrigens in den beiden Augen meist angenähert symmetrisch (eine relativ starke Abweichung bezüglich der Lage der breiten-äquivalenten Netzhautstellen beiderseits siehe bei Hillebrand [59]). So ergab sich bei Tschermak (125) für das linke Auge mit $1,75$ D Myopie der Winkel $\frac{V}{2}$ zu $0,7^\circ$, für das rechte Auge mit $5,25$ D Myopie zu $0,8^\circ$.

Tabelle II.

Beobachter:

Divergenzgrad beider Längsmittelschnitte:

Helmholtz (49, I. A. S. 715, II. A. S. 863)	$2^\circ 22'$
Volkmann (140, S. 203, 206)	$2^\circ 15'$ bis $2^\circ 30'$ ($0,82^\circ$ R. A., $1,307^\circ$ L. A.; schwach myopisch)
Schweigger-Seidel (bei Volkmann 140, S. 218)	$1,32^\circ$ bis $1,44^\circ$ ($0,657^\circ$ R. A., $0,663^\circ$ L. A.)
Welcker (ebenda S. 217)	$1,99^\circ$
Käherl (ebenda S. 218)	$1,2^\circ$
Dastich (bei Helmholtz 49, I. A. 704, II. A. 851, 863)	$2^\circ 33'$ bis $2^\circ 40'$ ($1^\circ 12'$ R. A. myopisch; $1^\circ 21'$ L. A. emmetropisch)
Berthold (ebenda und 9)	$1^\circ 52' 17''$ bis $2^\circ 1' 51''$ (myopisch)
Knapp (bei Helmholtz 49, I. A. S. 715, II. A. S. 863)	$2^\circ 8'$ (emmetropisch)
Donders (23)	$3,304^\circ$
van Moll (84, 85)	$0,9^\circ$
26 Personen (bei van Moll, 84, 85)	$0,093^\circ$ bis $2,6^\circ$
Landolt (71)	$30'$
Dobrowolsky (29, S. 55)	$3^\circ 5'$ (ganz geringgradig hypermetropisch)
Becker (ebenda, S. 60)	$1^\circ 33' 17''$ (emmetropisch)
J. Bernstein (ebenda S. 60)	$1^\circ 13' 39''$ (schwach myopisch)
Tschermak (125)	$1,5^\circ$ ($0,8^\circ$ R. A., $5,25$ D myopisch; $0,7^\circ$ L. A. $1,75$ D myopisch)
Bourdon (12, p. 162, mit entlang wanderndem Blick bestimmt!)	$2,06^\circ$ ($0,8^\circ$ R. A., $1,26^\circ$ L. A.)
Stevens (117, 118) an sich	0°
Bei anderen (Kataphoriefällen)	1° bis 3°
M e i l l e r (107)	14°

Die reguläre Divergenz der Längsmittelschnitte nimmt wohl bei der Mehrzahl der Menschen beim Nahesehen zu, also mit der Innervation von Konvergenz und Akkommodation und zwar gleichmässig für beide Augen (Volkmann, Hering, Helmholtz — Abnahme der Divergenz hingegen zeigten nach Dobrowolsky (29) 14 Personen unter 20 Untersuchten). Derselbe Effekt tritt ein bei Hebung des Blickes, während Senkung eine Abnahme der Divergenz, ja schliesslich einen Umschlag in Konvergenz bewirkt (Hering, Helmholtz, Landolt, Donders, — desgleichen bei Dobrowolsky trotz des gegenteiligen Einflusses von Akkommodation und Konvergenz). Eine Tabelle, welche den Einfluss der Blicklage auf die Orientierung der Netzhäute zahlenmässig illustriert, hat Landolt (71) gegeben (abgedruckt von Zoth in Nagels Handbuch der Physiologie 3, 316). Er fand an sich selbst Wachstum von $+30'$ bei 0° Konvergenz bis $+6^\circ 50'$ bei 30° Konvergenz, bis $+16^\circ 30'$ bei 30° Konvergenz und 25° Hebung, Abnahme bis $-1^\circ 5'$ bei 0° Konvergenz und 40° Senkung.

Einen Fall von ausnehmend hochgradiger Diskrepanz zwischen Längsmittelschnitt und Lotmeridian repräsentiert J. Meller (107), (ca. 14° , am Volkmannschen Haploskop gemessen). Der Fall ist dadurch besonders interessant, dass unter den gewöhnlichen Bedingungen des Sehens die beiden Lotmeridiane durch Anpassung die Empfindung „rein vertikal“ (ohne stereoskopischen Effekt d. h. ohne scheinbares Vor- oder Zurücktreten des oberen oder unteren Endes) für ein wirklich lotrechtes Objekt vermitteln. Dieser Eindruck gilt sogar auch bei unbehindertem Binokularsehen für ein einzelnes leuchtendes Lot im Dunkeln. Einäugig betrachtet erscheint jedoch eine lotrechte Linie nur dann vertikal, wenn noch andere umgebende Objekte von bekannter Orientierung sichtbar sind. Ebenso erscheint ein an jener Lichtlinie gewonnenes Nachbild des einen Auges schief, sobald dieses Auge geschlossen und nun mit dem anderen Auge fixiert wird (M. Sachs und J. Meller [107]). Das anpassungsweise Vertikalerscheinen oder „Richtigsehen“ wirklich lotrechter Objekte trotz der Abweichung der Längsmittelschnitte besitzt zweifellos eine hohe Bedeutung für die optische Orientierung im praktischen Leben (vergl. Tschermak [130], S. 10—11).

Die im Vorstehenden geschilderte Inkongruenz der Netzhäute ist nicht etwa einfach die Folge davon, dass die Netzhaut fehlerhaft zur Gesichtslinie orientiert wäre, also die Bulbi im Sinne von gegensinniger Raddrehung oder Rollung aus der richtigen Stellung abwichen. Die Zunahme der Diskrepanz beim Nahesehen ist allerdings ausschliesslich durch diesen Umstand bedingt, ebenso die zeitlichen Schwankungen der Diskrepanz bei einem und demselben Beobachter. Beim Fernsehen aber zeigt sich, dass der funktionellen Quadrantenteilung der Netzhaut selbst sozusagen ein Fehler anhaftet. Im Gegensatz zur Abweichung von Vertikal und Lotrecht erweist sich nämlich die subjektive Horizontale bei Primärstellung als mit der objektiven Wag-

rechten fast oder ganz übereinstimmend (Helmholtz [50], Volkmann [139], Hering [54], S. 175, 263, 347). Nach Volkmanns Befund weicht bei seinen Beobachtern die äussere Hälfte der scheinbaren Horizontalen für das einzelne Auge etwas nach unten, die innere etwas nach oben von der Wagrechten ab. Über das Ausmass der eventuellen Diskrepanz zwischen der horizontal empfindenden Elementenreihe, dem Quermittelschnitt nach Hering (oder der „horizontalen Trennungslinie“ nach Meissner [82]), und dem wagrechten Meridian unterrichtet die nachstehende Tabelle. — Beim Nahesehen, ebenso bei Hebung des Blickes nimmt das Abfallen der Quermittelschnitte nach der Wangenseite in demselben Masse zu, wie die Divergenz der Längsmittelschnitte: sie bewahren dabei ihre funktionelle Eigentümlichkeit, die Vermittelung der Horizontal- und der Vertikalempfindung, das System erfährt bloss eine Rollung um die Gesichtslinie. Auch kann man diese Änderung der Orientierung künstlich durch den Fusionsreflex verhindern, wenn man jedem Auge eine Anzahl wagrechter Linien darbietet: dieselben bleiben horizontal, einander deckend bzw. parallel (Donders [32], Hering [54], S. 359).

Tabelle III.

Beobachter:	Winkel der beiden Quermittelschnitte:
Volkmann (140, S. 207, 224)	0,431° bis 0,5° (0,293° R. A., 0,203° L. A.)
Welcker (ebenda S. 217)	0,72°
Kählerl (ebenda S. 218)	0,26°
Schweigger-Seidel (ebenda S. 218)	0,43°
Dastich (bei Helmholtz [49], I. S. 702, II. S. 849)	0,62°
Berthold (ebenda und 9)	1° 17' 26".

Die Diskrepanzen für die Vertikale und die Horizontale zeigen sich vereint bei dem Versuche, einäugig fixierend nach dem blossen Augenmasse ein aufrechtes rechtwinkeliges Kreuz herzustellen. Helmholtz (49, I. A. 546, 704, II. A. 585, 851) fand dabei als Abweichung zugunsten des inneren oberen Winkels im Mittel 1,2°, Dastich 1° 12' (R. A.), bzw. 1° 21' (L. A.), Berthold nur 0° 34' 51" bis 0° 44' 25". In einem objektiv rechtwinkelligen Kreuz erscheint dementsprechend den meisten Personen der äussere obere Winkel stumpf, der innere obere spitz; die unteren Winkel verhalten sich umgekehrt. — Die korrespondenten Zwischenmeridiane beiderseits zwischen Längsmittelschnitt und Quermittelschnitt zeigen eine allmähliche Abnahme der Inkongruenz. So entsprach in Volkmanns Augen (139, 140) dem Meridian von 30° auf der einen Seite ein um 1,74° davon abweichender im anderen Auge, dem Meridian von 60° ein um 1,2° davon abweichender.

Analoge elementare Richtungstäuschungen, wie sie oben für das direkte Sehen bzw. für die Netzhautmeridiane geschildert wurden, bestehen zweifellos auch für das indirekte Sehen. So lassen die dem Längsmittelschnitte

benachbarten Längsnebenschnitte deutlich eine Diskrepanz gegenüber dem Lote erkennen und zwar im gleichen Sinne wie der Längsmittelschnitt. Auch parazentral werden nämlich Linien, um vertikal zu erscheinen, mit dem oberen Ende nach aussen abweichend eingestellt. Allerdings müsste bei bezüglichen messenden Untersuchungen¹⁾ die Abbildungsweise der dargebotenen Objekte genau berechnet werden. Haploskopische Beobachtungen dieser Art sind dadurch sehr erschwert, dass die Sicherheit in der Bestimmung der korrespondierenden Netzhautstellen im indirekten Sehen rasch abnimmt (Mandelstamm [79], Schoeler [112]).

Auch die bei den bisherigen Erörterungen stillschweigend gemachte Voraussetzung, dass die Netzhautelemente, welche die Empfindung einer Geraden vermitteln, in einem Meridian oder grössten Kreis der Netzhaut gelegen seien, scheint, wenigstens bei gewissen Personen, nicht genau zuzutreffen. So beobachteten Recklinghausen (99, S. 134) und Berthold (9, S. 138) Scheinkrümmungen an objektiv geraden Linien. Der erstere sah an einem aufrecht stehenden rechtwinkligen Kreuze — bei einäugiger Fixation des Mittelpunktes aus geringerer Distanz wie 25 cm — den Längsbalken nach aussen, den Querbalken nach oben schwach konkav gekrümmt. Berthold fand in analoger Weise ein Lot scheinbar nach aussen konkav, ein Mitbeobachter (stud. Engelmann) sah dasselbe im Fixationspunkte scheinbar nach aussen geknickt²⁾. Bourdon (S. 98) hingegen fand beim Versuche, drei Lichtpunkte in eine vertikale oder horizontale Gerade einzustellen, für sein Auge keine deutliche Diskrepanz.

Diskrepanzerscheinungen, bzw. Strecken- und Richtungstäuschungen wurden endlich auch in der Umgebung des blinden Flecks beobachtet. Die Mehrzahl der Untersucher (E. H. Weber [141], A. Fick und P. du Bois-Reymond [39], Volkmann [138], Aubert [3, 4], Helmholtz [49, I. A. S. 579, II. A. S. 722—723], Hering [54, S. 22], Woinow [143]) fand allerdings, dass für ihre Augen Strecken, in deren Mitte der blinde Fleck fällt, keine Änderung ihrer scheinbaren Länge erfahren. Bei den Genannten erscheint demnach die Papilla nervi optici sozusagen bei der Verteilung der Lokalzeichen oder Raumwerte voll eingerechnet. Dass übrigens dieser Partie im optischen Zentrum überhaupt Elemente von bezüglichem Lokalzeichen entsprechen, beweist die bekannte Tatsache der entoptischen Sichtbarkeit des

1) Bourdons (12, p. 103) Versuche, drei indirekt gesehene Lichtpunkte auf einer frontalen Ebene in eine scheinbare Gerade einzustellen, ergaben Anordnung in einer gegen den fixierten Punkt konvexen Kurve, ähnlich wie im Schachbrettmuster nach Helmholtz. — Die Beobachtungen von Helmholtz (49, S. 547, II. S. 688 ff.) über den Vergleich von Winkeln nach dem Augenmasse sind mit wanderndem Blick angestellt, betreffen also im wesentlichen Sukzessivvergleiche mit einer und derselben Netzhautpartie.

2) Allerdings ist die Möglichkeit, dass diese Verzerrungen im dioptrischen Apparate, nicht im nervösen begründet seien (Recklinghausens Erklärung [99, 100]), nicht sicher auszuschliessen.

blinden Flecks. An dieser Stelle kann ja in Form einer Scheibe Kontrast-schwarz (Schwärzung des Eigengrau — besonders bei plötzlicher diffuser Belichtung des Auges nach längerem Lichtabschlusse zu beobachten), aber auch farblose Helligkeit auf verdunkeltem Grunde, sogar Kontrastfarbe bei Färbung des übrigen Sehfeldes empfunden werden¹⁾. Man vergleiche damit die von mir festgestellte Tatsache, dass auch innerhalb pathologischer Farbenkotome simultaner Farbenkontrast vorkommt, dass somit auch Sehorganelemente, welche auf direktem Wege (durch Licht) nicht farbig erregt werden können, dies jedoch auf indirektem Wege vermögen, nämlich durch die gegensinnige Seitenwirkung der direkt erregten Nachbarelemente (Tschermak, *Ergebn. d. Physiol.* 2, 2).

Hingegen erschienen anderen Beobachtern (Wittich [142], Funke [45]) die Eindrücke in der Umgebung des blinden Flecks nach diesem hingezogen²⁾: objektiv gerade Linien oder Buchstabenreihen konvex nach diesem hin, davon objektiv unterbrochene Strecken verkürzt. Allerdings wird keine Unterbrechung empfunden, der blinde Fleck ist unter gewöhnlichen Umständen unsichtbar — eine Erscheinung, welche aber hier nicht näher erörtert werden soll (man vergl. die bisherigen Erklärungsversuche bei Helmholtz [49], I. A. S. 574—583, II. A. S. 717—726; Aubert, *Phys. d. N. H.*, S. 257; Hering [58], S. 374—375).

Bei Schielenden mit anomaler Sehrichtungsgemeinschaft der Netzhäute (Tschermak [125]) äussert sich, wie ich auf Grund von Selbstbeobachtung angeben kann, die relative Verschiebung der Sehfelder beider Augen — und zwar bei Fixation mit dem rechten Auge die Verschiebung des Sehfeldes des linken Auges nach rechts und oben unter gleichzeitiger Drehung im Sinne des Uhrzeigers — auch an der entoptischen Wahrnehmung der beiden blinden Flecke. Der blinde Fleck des schielenden Auges erscheint gegen den anderen bzw. gegen den Fixationspunkt verlagert. Während mir bei raschem Wechsel von Rechtsfixation und Linksfixation — unter jeweiligem Abschluss des anderen Auges — die beiden blinden Flecke sukzessiv symmetrisch, nämlich seitlich und etwas nach unten vom Fixationspunkte erscheinen, sehe ich bei gleichzeitigem Öffnen beider Augen (vor einem gleichmässigen Grund, z. B. dem durch Wasserversprühung künstlich erzeugten Nebel in einem weissgestrichenen Inhalationsraume) und bei Rechtsfixation den linken blinden Fleck

¹⁾ Die ersten bezüglichlichen Beobachtungen stammen wohl von Purkinje (Beobachtungen und Versuche zur Physiologie der Sinne, I. Bd., 2. A., Prag 1823, S. 78). Man vergl. ferner die Angaben bei Joh. Müller (86, S. 61, 62, 74), Joh. Czermak (24, speziell S. 361—364), Helmholtz (49, I. A., S. 575, 582; II. A. 718, 726), Woinow (143, S. 160), Charpentier (*Visibilité de la tâche aveugle. Compt. Rend.* 126, S. 1634—1637, 1899), A. Tschermak (Über Kontrast und Irradiation, *Ergebn. d. Physiol.* 2, 2, speziell S. 776—779.)

²⁾ Wundt (146, S. 9) bringt dieses Verhalten mit der Veränderung des Auges bei Myopie in Beziehung.

nach rechts hin gegen den Fixationspunkt und nach oben bis etwa zur gleichen Höhe mit diesem verschoben. Der rechte blinde Fleck befindet sich hingegen in seiner typischen Lage weiter seitlich und unten vom Fixationspunkte. Einen geradezu schönen Anblick möchte ich es nennen, wenn ich am Zenith des wolkenlosen italienischen Abendhimmels das Haidingersche Büschel doppelt sehe, asymmetrisch flankiert von den blinden Flecken — beides ein Ausdruck der anomalen Verschiebung der beiden Einzelfelder gegeneinander. Mit der Bezeichnung „blinder Fleck“ meine ich hier durchwegs den subjektiven entoptischen Eindruck als dunkler, eventuell kontrastiv gefärbter Fleck, nicht die objektive Stelle des Aussenraumes, welche auf der Eintrittsstelle des Sehnerven zur Abbildung kommt. — Meine Schielstellung, von welcher — wie ich seinerzeit eingehend nachgewiesen habe — die anomale Lokalisationsweise der Eindrücke des schielenden Auges im Prinzip völlig unabhängig ist, besteht bei Rechtsfixation und beim Nahesehen für das linke Auge in relativer Divergenz, Hebung, Rollung um die hintere Halbachse (d. h. von vorne gesehen gegen den Sinn des Uhrzeigers), beim Fernesehen jedoch jenseits ca. 1 Meter in Konvergenz, Hebung, Rollung in demselben Sinne wie beim Nahesehen. — Dazu sei noch bemerkt, dass meine früheren Angaben bezüglich der sensorischen wie der motorischen Anomalie meiner Augen heute (September 1905), 8 Jahre nach der ersten Feststellung im August 1897, unverändert zutreffen. Ich habe mich davon in der Zwischenzeit durch meine Methode der entoptischen Eindrücke und zwar der Nachbilder (unter gleichzeitiger zahlenmässiger Charakterisierung der sensorischen Anomalie), der entoptischen Makulaflecke und der entoptischen blinden Flecke, ebenso der Sehschärfenmaxima, ferner durch meine Methode der messenden Bestimmung der Schielstellung (Tschermak [125]), endlich durch die Methode der paradoxen Doppelbilder immer wieder überzeugt.

...

IV. Deutung der Diskrepanzerscheinungen.

„Wir wissen, dass auch ‚Täuschungen‘
Tatsachen sind und Gesetzen unterliegen.“

Mach, Sitzungsber. der Wien. Akad. d.
Wiss. 52, II. Abt., 1865, S. 320.

A. Ordnungswerte und Grössenwerte.

Die oben geschilderten Strecken- und Richtungsdiskrepanzen stellen nicht blosse Unsicherheiten des Urteils dar, welche etwa durch Übung eingeschränkt und behoben werden könnten, sondern erweisen sich — wenn wir Subjektives und Objektives, Raumempfindungen und „Raumreize“ miteinander vergleichen — als typische und konstante Unrichtigkeiten oder, wie man im Geiste der älteren Erkenntnislehre zu sagen pflegt, als regelmässige Irrtümer und Täuschungen.

Für jedwede Projektionstheorie, aber auch für die Lehre von der Selbstanschauung der Netzhaut bedeuten die retinalen Diskrepanzen eine prinzipielle Schwierigkeit, welche selbst durch künstliche Hilferklärungen nicht zu beseitigen ist. Beide Theorien müssen zunächst eine völlige Übereinstimmung zwischen Objektivem und Subjektivem fordern, d. h. zwischen der objektiven Lage der äusseren Reizquellen, bzw. ihrer Bildpunkte auf der Netzhaut, also zwischen der objektiven Lage der gereizten Elemente einerseits, ihrer subjektiven Lokalisationsweise andererseits. Das Nichterfülltsein dieser Forderung würde zur Ausflucht zwingen, dass das Projizieren ebenso die Selbstanschauung der Netzhaut typischen und konstanten Irrtümern unterworfen sei. Erscheint diese Konsequenz schon angesichts der tatsächlichen Strecken- und Richtungsdiskrepanzen bedenklich, so wird sie geradezu verhängnisvoll angesichts der Tatsache, dass der subjektive Massstab im ganzen Sehfelde, somit das gesamte Projektions- oder Anschauungssystem in gleichmässiger, aber auch in ungleichmässiger Weise veränderlich, sozusagen elastisch ist. Doch bleibe das Bezügliche späterer Erörterung vorbehalten.

Hier sei zunächst der zuerst von Recklinghausen (99, S. 133—134, ebenso 100) vertretene Einwand behandelt, dass die oben bezeichnete Forderung wirklich erfüllt sei — und zwar im Sinne der Projektionslehre —, und dass die Diskrepanzerscheinungen nur Folgen seien von Unregelmässigkeiten im bild-erzeugenden d. h. reizverteilenden Apparate unseres Auges, also Folgen von Verzerrungen des Netzhautbildes beispielsweise durch Schiefstand der Hornhaut oder dergleichen. Einer solchen Annahme ist folgendes entgegenzuhalten (vergl. auch die Kritik bei Volkman n [140], S. 226—230). Die bereits recht detaillierte Kenntnis von den dioptrischen Fehlern des Auges hat uns weder dem Sinne nach noch dem Ausmasse nach geeignete Grundlagen für eine solche Erklärung kennen gelehrt — speziell nicht bezüglich des Kundschen Teilungsversuches¹⁾, ebensowenig betreffs der Abweichung der subjektiv Vertikalen vom Lote. Man vergleiche auch als Gegenstück dazu die in der Regel äusserst genaue Übereinstimmung der subjektiv Horizontalen und der objektiv Wagrechten. Auch Helmholtz führte die Divergenz der Längsmittelschnitte unbedenklich auf Unregelmässigkeiten in der Anordnung der identischen Stellen zurück. Auch bleibt zudem die oben angedeutete Schwierigkeit des Massstabwechsels vollauf bestehen. — Bezüglich mancher anderer anscheinender Diskrepanzphänomene ist allerdings ein dioptrischer Grund nicht auszuschliessen.

¹⁾ Die von Ammon beschriebene Protuberantia sclerotalis des fötalen Auges führte Baum und Meissner (82, S. 5) zu der wohl unberechtigten Vermutung, dass vielleicht auch im ausgebildeten Auge eine Krümmungsverschiedenheit der äusseren und der inneren Retinahälfte vorhanden sei (vgl. auch A. Fick [38]). — Bezüglich Wundts Zurückführung der Strecken- und Richtungsdiskrepanzen auf asymmetrische Verteilung der Muskelkräfte am Auge s. unten.

Nach dem oben Gesagten ist wohl an der Tatsache der Diskrepanzen, d. h. am Bestehen von Unterschieden zwischen objektiver Lagebeziehung und subjektiver Lokalisationsweise, zwischen der geometrischen Einteilung der Netzhaut und der funktionellen Differenzierung ihrer einzelnen Elemente nicht zu zweifeln¹⁾. Aus dieser Erkenntnis, welche immer mehr zu festigen und im Detail auszubauen gewiss eine würdige Aufgabe von Experimentaluntersuchungen ist, ergibt sich als Konsequenz eine physiologische Auffassung der Diskrepanzerscheinungen und damit unseres Lokalisierens nach Höhe und Breite überhaupt. Eine solche muss aber die Grundlage für diese räumlichen Qualitäten unserer Gesichtsempfindungen in einer besonderen physischen Einrichtung und Differenzierung der einzelnen Elemente der Netzhaut bzw. des Sehorgans erblicken, für welche der alte Lotzesche Ausdruck „Lokalzeichen“ gewiss am einfachsten erscheint. Die damit bezeichnete physiologische Qualität der Mosaikglieder bestimmt meines Erachtens zunächst nur die relative Anordnung der dadurch vermittelten optischen Eindrücke, die relative Lokalisation. Die retinalen Lokalzeichen bedeuten zunächst nur Ordnungswerte, sie entsprechen an sich nicht bestimmten Abstands- oder Grössenwerten. Das vielfältige Variieren der Grössenwerte, des sogenannten Massstabes im Sehfeld tut dies mit Klarheit dar. Erscheint doch die Mosaik unserer optischen Eindrücke gleichsam auf einem elastischen Grunde gezeichnet, welcher in seinen Radien sowohl gleichmässig, als auch ungleichmässig dehnbar wie schrumpfungsfähig wäre. Ein gedrucktes Muster auf einer Gummischeibe mag diesen Vergleich noch sinnfälliger gestalten. Die nach den einzelnen Radien abgestufte, aber nicht ganz gleichmässig fortschreitende Differenzierung wurde bereits oben dadurch illustriert, dass dieser noch durch ein Schema veranschaulichten funktionellen Gliederung der Netzhaut (siehe Fig. 3) die morphologische Gliederung eines Blütenstandes, speziell des Blütenkörbchens einer Komposite (siehe Fig. 4), zur Seite gestellt wurde.

¹⁾ Feilchenfeld (36) führt die konstanten Fehler bei Teilung horizontaler und vertikaler Strecken auf die asymmetrische Form des einäugigen Sehfeldes zurück, auf dessen relativ weite Erstreckung nach aussen und nach unten. Dass diesem Faktor jedoch keine wesentliche Bedeutung zukommt, beweist u. a. schon das Fortbestehen der Streckentäuschungen bei Beobachtung durch eine Röhre oder bei Verwendung heller Punkte im dunklen Raum, ferner die Horopterabweichung bei binokularem Sehen, nicht minder die Gesamtheit der Richtungsdiskrepanzen. — Die von Axenfeld-Perugia (Neurol. Zentralbl. 1894), sowie von H. Liepmann und E. Kalmus (Berl. klin. Wochenschr. Jg. 37, Nr. 38, S. 838–842, 1900) beschriebene Augenmassstörung bei Hemianopikern — Überschätzung des nach der Defektseite liegenden Streckenteiles — bedarf noch der weiteren Aufklärung (vergl. Feilchenfeld [36], S. 414–420, ferner Löser, Arch. f. Augenheilkde., März 1902). Im übrigen sei bemerkt, dass auf das Verhalten des Augenmasses bei bewegtem Blick in dem vorliegenden Aufsätze nicht eingegangen wird.

B. Einiges über den subjektiven Massstab im Sehfeld oder den optischen Grössensinn¹⁾.

L i t e r a t u r.

- H. Aubert, Physiologische Optik. 1876. § 65—66, S. 626—631.
 Bourdon, La perception visuelle de l'espace. Cap. V. p. 108—135, Cap. VI. p. 136—175.
 F. W. Colegrove, Notes on mental standards of length. Americ. Journ. of psychol. 10 (2), 292—294. 1899.
 R. Ficher (40, 41).
 Guillery (47).
 Helmholtz, Physiologische Optik. § 28. I. A. S. 541—573, II. A. S. 682—716.
 E. Hering, Beiträge. I. Heft, § 2, S. 13—19. V. Heft, § 124, S. 328—329, § 127, S. 342 bis 347. — Die Lehre vom Raumsinn. 12. Kap. Nr. IV. S. 552—556.
 F. Hillebrand, Theorie der scheinbaren Grösse bei binokularem Sehen. Denkschr. d. Wien. Akad. d. Wiss. 72. 1902.
 Höfler, Zur Analyse der Vorstellungen von Abstand und Richtung. Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S.-O. 10, 223—235. 1896.
 J. Jastrow, On the judgement of angles and positions of lines. Americ. Journ. of psychol. 5, 220—223. 1893. — The perception of horizontal and vertical lines. Science N. S. 10, 579—580. 1899.
 Knox, Americ. Journ. of psychol. 6, 413—421. 1894. (Cf. Titchener, Entgegnung. Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S.-O. 12, 395—396. 1896.)
 J. v. Kries, Beiträge zur Lehre vom Augenmass. Beitr. z. Psychol. u. Physiol. d. Sinnesorgane. (Helmholtz-Festschrift.) Hamburg 1891. S. 173—194.
 Kundt (70).
 E. Mach, Über das Sehen von Lagen und Winkeln durch die Bewegung des Auges. Sitzungsberichte d. Wien. Akad. d. Wiss. 43, II. Abt., S. 215—224. 1861.
 G. Martius (80).
 Ch. Montigny, Différence des appréciations de la grandeur apparente des images microscopiques par divers observateurs. Bull. de l'Acad. Roy. Belg. (2). 49, 670—678. 1880.
 H. Messer, Über Täuschungen des Augenmasses. D. J. Würzburg 1875. 34 S. — Notiz über die Vergleichung von Distanzen nach dem Augenmass. Pogg. Ann. 157, 172—175. 1875.
 Münsterberg (87).
 B. O. Peirce, The perception of horizontal and of vertical lines. Science. 10, 425—430. 1899.
 R. Rivers, On the apparent size of objects. Mind. N. S. 5, 71—80. 1896.
 F. Schumann, Beiträge zur Analyse der Gesichtswahrnehmungen. Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S.-O. (I.) 23, 1—32. 1900. (II.) 24, 1—33. 1900. (III.) 30, 241—291 u. 321—339. 1902. (IV.) 36, 161—185. 1904.
 Witanabe, Americ. Journ. of psychol. 6, 509—514. 1895.
 St. Witasek, Versuche über das Vergleichen von Winkelverschiedenheiten. Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S.-O. 11, 321—332. 1896.
 Wundt, Grundzüge der physiolog. Psychologie. 4. A. 2, 124—156. 1893.
 O. Zoth, Augenbewegungen und Gesichtswahrnehmungen. Nagels Handbuch d. Physiol. 3, 380—393. Braunschweig 1905.

¹⁾ Das Nachstehende soll die Lehre vom optischen Grössensinn oder vom Augenmass nicht erschöpfend behandeln, sondern daraus nur einige Argumente entnehmen, welche zur Begründung des Unterschiedes zwischen Ordnungswert und Masswert oder Grössenwert dienen. Bezüglich alles weiteren mag hier der Hinweis auf die obenstehenden Literaturdaten genügen.

Bezüglich der Gültigkeit oder Ungültigkeit des Weber-Fechnerschen Gesetzes für das Augenmass vergleiche man speziell:

- W. Bihler, Beiträge zur Lehre vom Augenmass für Winkel. D. J. Freiburg 1896. 31 S.
 Chodin, Ist das Weber-Fechnersche Gesetz auf das Augenmass anwendbar? Archiv f. Ophth. 23 (1), 92—108. 1877.
 Fechner, Psychophysik. I. S. 211, II. S. 312 und Revision S. 338. (Ebenda betr. Volkman n.)
 R. Fischer (40, 41).
 Guillery (47).
 Hegelmayer, Über Sinnengedächtnis. Vierordts Archiv. 11, 844—853. 1859.
 Higier, D. J. Dorpat 1890.
 E. Mach (zit. oben 1861).
 J. Merkel, Philos. Studien. 9, Heft 2, 3.
 Münsterberg (87).
 Weber, Wagners Handwörterbuch. 3 (2), 559. 1851.

Zahlreiche Erscheinungen überzeugen uns davon, dass die spezielle Lokalisationsweise einer und derselben Netzhautstelle, d. h. die subjektive Grösse ihres Eindruckes, seine scheinbare Entfernung von den anderen gleichzeitigen Eindrücken in sehr erheblichem Masse wechselt. Dieses Verhalten, speziell die häufige Inkongruenz zwischen der Grösse des Netzhautbildes und des Anschauungsbildes, haben besonders Hering (54) und Volkman n (140) als Argument gegen die Projektionslehre hervorgehoben (vergl. auch Panum [95], G. Martius [80]). W. Holtz (64, 65) hat durch spezielle Versuche gezeigt, dass von zwei Körpern, welche sich in ungleicher Entfernung befinden, aber denselben Gesichtswinkel füllen, der fernere nicht proportional der Entfernung, sondern in geringeren Verhältnisse grösser erscheint (vergl. auch G. Martius [80]). Dasselbe gilt auch, wenn ein Entfernungsunterschied bloss subjektiv „vorgetäuscht“ wird. — Zur Stütze des Satzes: „Jedes Sonderteilchen der Netzhaut vermag mit der Lichtempfindung, die es vermittelt, ein sehr verschieden grosses Stück einer gesehenen Fläche zu füllen“, (54, S. 14) hat Hering speziell darauf hingewiesen, dass Objekte, deren Grösse uns aus der Erfahrung bekannt ist, auf die verschiedensten Entfernungen dieselbe Sehgrösse behalten. So lange die Aufmerksamkeit auf ein solches Objekt konzentriert ist, bestimmt es überhaupt den subjektiven Massstab des ganzen Sehfeldes, d. h. die Stärke der sogen. „Vergrösserung des gesamten Netzhautbildes“. Bei Annäherung behält das bekannte, beachtete Objekt seine scheinbare Grösse: die gleichzeitige Vergrösserung seines Netzhautbildes wird eben durch ein Schrumpfen der subjektiven Grössenwerte des Gesehenen bzw. durch eine Ausdehnung des subjektiven Massstabes kompensiert (M. Sachs [103]). Rückt man beispielsweise die eigene, dauernd beachtete Hand weiter ab, so scheinen sich die anderen gleichzeitig gesehenen Objekte zu vergrössern und umgekehrt (Hering [54], S. 14—15)¹⁾. Andererseits bemerkt man einen deutlichen

¹⁾ Schon C. Ludwig (Lehrbuch der Physiologie I. Bd. S. 252, 1852) und P. L. Panum (95) schildern den Wechsel an scheinbarer Grösse, welchem der Eindruck eines näheren

Größenunterschied zwischen den beiden Eindrücken, welche ein stark seitlich gelegenes Objekt in dem einen näher gelegenen und in dem anderen, fernerem Auge erzeugt. — Mit diesen Beobachtungen widerlegte E. Hering die These der Projektionslehre, dass die scheinbare Grösse eines Gesichtseindrucks einfach von der Grösse des Netzhautbildes bzw. vom Winkel der betreffenden Richtungslinien oder Visierlinien und von der scheinbaren Entfernung bestimmt sei¹⁾. Es zeigt sich vielmehr, dass die Lokalisationsweise, der funktionelle Höhen- und Breitenwert einer und derselben Netzhautstelle an Massgrösse variiert. Dementsprechend wurden die angeborenen Lokalzeichen der einzelnen Elemente des Sehorgans als blosse Ordnungswerte, nicht als stabile Masswerte bezeichnet. Auf den jeweils geltenden Massstab sind zahlreiche Faktoren, insbesondere auch psychische, wie Erfahrung und Urteil, von Einfluss, speziell in der Weise, dass sie die scheinbare Entfernung der optischen Eindrücke mitbestimmen²⁾.

Extreme Fälle von Variation des Gesamtmasstabes, „nach dem wir den subjektiven Raum oder Sehraum messen“ (Hering), sind aus der Pathologie als Mikropie (bedingt durch unvollkommene Akkommodationslähmung durch Mydriatika, z. B. Atropin, bei Infektionskrankheiten, nach Überanstrengung der Akkommodation) und als Makropie (bedingt durch Miotika, z. B. Pilocarpin) bekannt³⁾. Nach der ursprünglichen Erklärung von Donders (1851), Aubert, Förster, Schirmer, Koster u. a. — die übrigens Donders selbst schon 1886 aufgab (Ber. d. ophthalm. Ges. zu Heidelberg 1886, S. 82) — sollten die Gegenstände bei Akkommodationslähmung deshalb zu klein erscheinen, weil infolge erhöhter Akkommodationsanstrengung die Entfernung als geringer erachtet werde. M. Sachs (103) betont demgegenüber den subjektiven Eindruck des Fernererscheins bei Mikropie, der schon Donders selbst, Förster und Aubert aufgefallen war. Das Kleinererscheinen kommt nach M. Sachs daher, dass mit dem übermässigen Impuls zum Nahesehen ein stärkeres Schrumpfen der subjektiven Grössenwerte einhergeht, als es der wirklichen Nähe des Objektes entspricht und durch Grösserwerden des Netzhautbildes kompensiert wird.

und eines entfernteren Objekts unterliegt, wenn man abwechselnd für das eine oder für das andere akkommodiert bzw. darauf seine Aufmerksamkeit konzentriert.

¹⁾ Mit spezieller Rücksicht auf die scheinbare Grösse der Nachbilder hat Mayerhausen (81) diesen u. a. von Emmert (35) vertretenen Satz bekämpft und widerlegt.

²⁾ Hering bezeichnet (54, § 124, S. 329) das Grössersehen des scheinbar Ferneren als einen im Vergleich zur primitiven Raumempfindung sekundären Vorgang — ohne damit sagen zu wollen, dass dafür nur Erfahrung und Urteil bestimmend seien und nicht vielleicht auch eine angeborene, rein sinnliche Einrichtung mitspielt.

³⁾ Man vergl. Donders (Nederl. Lancet 1851, p. 607), Förster (Ophthalmologische Beiträge, Berlin 1862), Aubert (Phys. d. N. H.), Schirmer (108), Badal (7), R. Rivers (Mind. N. S. 5, 71—80, 1896), W. Reis (Über Augenmassprüfungen unter dem Einflusse pharmakologischer Agentien. D. J. Bonn 1895), Reddingius (Das sensumotorische Sehwerkzeug. 2. Teil. Leipzig 1898), Koster (68), M. Sachs (103), O. Zoth (Handbuch der Physiologie. 3, 889. 1905).

Eine gesonderte Betrachtung erfordert die Mikropie bzw. das scheinbare Fernerrücken der Gegenstände ohne Änderung ihrer scheinbaren Grösse (Porropsie nach Heilbronner), wie es im Gefolge von Erkrankungen des Grosshirns, u. a. bei Epilepsie, vorkommt¹⁾. Dieser Zustand kann mit einer Störung der Vorstellungen von Lage und Bewegung des Gesamtkörpers oder seiner einzelnen Teile, also mit allgemeinem oder partiellem Schwindel verknüpft sein.

Es sei auch an die Massstabschwankungen in Form von Scheinbewegung bzw. Schwellung oder Schrumpfung erinnert, welche während und nach Betrachtung einer langsam rotierenden Spiralfigur zu beobachten sind — im letzteren Falle als gegensätzliches oder negatives Nachbild.

Der subjektive Massstab erweist sich aber nicht bloss im ganzen und gleichmässig, sondern auch partiell und ungleichmässig variabel. Zunächst besitzen bekanntlich sichtbare Teilungsmarken einen wesentlichen Einfluss auf die scheinbare Grösse von Strecken und Flächen, ebenso ein Kontur einen Einfluss auf die scheinbare Ausdehnung und Richtung eines von ihm geschnittenen zweiten Konturs. Das ganze Heer der sogen. geometrisch-optischen Täuschungen bietet die Illustration für diesen Satz. Nur an die Zöllnersche Täuschung, die Heringschen Figuren (54, § 23—28, S. 65—80; 58, S. 372—374), sowie die Müller-Lyersche Täuschung sei hier im Vorübergehen erinnert. Auch der Unterscheidung von vier Klassen nach Wundt sei gedacht: umkehrbar perspektivische Täuschungen, variable und konstante Strecken- und Richtungstäuschungen, Assoziationstäuschungen. Der Einfluss reproduktiver psychischer Elemente — simultaner Assoziationen nach Wundt — wurde speziell von Filehne und Wundt betont. Auf die Versuche einer Erklärung jener Phänomene kann hier nicht eingegangen werden, es genüge die Notierung einiger der wichtigeren Literaturdaten.

L i t e r a t u r.

- J. J. van Biervliet, Nouvelles mesures des illusions visuelles chez les adultes et les enfants. Rev. philos. 41, 169—181. 1896.
 A. Binet, La mesure des illusions visuelles chez les enfants. Rev. philos. 40, 11—25. 1895.
 F. Brentano, Über ein optisches Paradoxon. Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S.-O. 3, 349—358, 1892 und 5, 61—82, 1893. Vergl. Th. Lipps, ebenda 3, 498—504. 1892.
 Bourdon, La perception visuelle de l'espace. Cap. XI, p. 296—316. Paris 1902.
 Delboeuf (28).
 W. Einthoven (34).

¹⁾ Vergl.:

- Voraguth, Über Mikropsie und Makropsie. D. Zeitschr. f. Nervenheilkde. 24, 453.
 Pfister, Zur Kenntnis der Mikropsie und der degenerativen Zustände des Zentralnervensystems. Neurol. Zentralbl. 1904. S. 6.
 K. Heilbronner, Über Mikropsie und verwandte Zustände. D. Zeitschr. f. Nervenheilkde. 27, 414—423. 1904.

- W. Filehne, Die geometrisch-optischen Täuschungen als Nachwirkungen der im körperlichen Sehen erworbenen Erfahrung. *Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S.-O.* 17, 15–61. 1898.
- F. Hering, Beiträge. Heft I. S. 65.
- Heymans, Quantitative Untersuchungen über das „optische Paradoxon“. *Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S.-O.* 9, 221–255. 1896.
- Holtz (63, 64, 65).
- Th. Lipps, Die geometrisch-optischen Täuschungen. *Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S.-O.* 12, 39–59. 1896. — Raumästhetik und geometrisch-optische Täuschungen. *Schriften d. Ges. f. psychol. Forschung.* Heft 9, 10. 1897. Vergl. auch Beiträge zur Psychol. u. Physiol. d. S.-O. (Helmholtz-Festschrift) 1891. S. 217–308.
- F. C. Müller-Lyer, Zur Lehre von den optischen Täuschungen. Über Kontrast und Konfluxion. *Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S.-O.* 9, 1–16. 1896.
- Derselbe, Optische Urteilstäuschungen. *Du Bois Archiv. Suppl.-Bd.* 263–271. 1889.
- J. J. Oppel (93).
- H. J. Pearce, Über den Einfluss von Nebenreizen auf die Raumwahrnehmung (bezüglich Analogien im Raumsinn der Haut). *D. J. Würzburg* 1903 und *Arch. f. d. ges. Psychol.* 1 (1), S. 31–109. 1903.
- F. Schumann (oben zit.)
- H. Stadelmann, Beitrag zur Theorie der geometrisch-optischen Täuschungen. *Festschr. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg.* 1899.
- Thiéry, Über geometrisch-optische Täuschungen. *Philos. Studien.* 11, 307–370, 603–620. 1895. 12, 67–126. 1896.
- Volkmann (140) spez. S. 156, 162.
- St. Witasek, Über die Natur der geometrisch-optischen Täuschungen. *Zeitschr. f. Psychol. und Physiol. d. S.-O.* 19, 81–174. 1898.
- W. Wundt (146, S. 27–80) und Die geometrisch-optischen Täuschungen. *Abh. d. sächs. Ges. d. Wiss.* 42, Nr. 2. 1898.
- Zehender, Über geometrisch-optische Täuschung. *Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S.-O.* 20, 85–117. 1899.
- F. Zöllner, Über eine neue Art von Pseudoskopie. *Pogg. Ann.* 110, 500–525. *Cosmos.* 18, 289–290. *Zeitschr. f. Naturw.* 16, 60–63. 1860.
- Derselbe, Über die Abhängigkeit pseudoskopischer Ablenkung paralleler Linien von dem Neigungswinkel der sie durchschneidenden Querlinien. *Pogg. Ann.* 114, 587–594. 1861.

Das Vorkommen eines eigentlichen Kontrastes d. h. einer gegensätzlichen Einwirkung gleichzeitiger Eindrücke aufeinander hat für den Grössensinn der Netzhaut speziell J. Loeb (74, 75) vertreten. Auch Mach (77, A. d. E. S. 98) und Helmholtz (49, II. A. S. 714) haben eine solche Möglichkeit diskutiert (vergl. auch J. M. Baldwin [8], C. Reichel [101], Bourdon [12, § 132, p. 309]). J. Loeb stützt seine Auffassung speziell auf die Tatsache, dass der Abstand eines Objektes von einem anderen (nach Breite, Höhe oder Tiefe) grösser zu werden scheint bei Einbringen eines dritten Objektes zwischen beide, kleiner bei Anfügen eines dritten nach aussen von einem der beiden Objekte. Die Versuche geschahen unter Simultanvergleich d. h. die zu beurteilende Strecke (Abstand von Punkten oder Streifen von einer Geraden) wurde gleichzeitig in duplo dargeboten, jener Versuch aber bloss an der einen ausgeführt.

Einen interessanten Fall ungleicher Änderung des Massstabes innerhalb des Sehfeldes stellt ferner die Winkelverzerrung dar, welche ein Kreuz oder

ein Stern erleiden kann bei mechanischer Reizung des inneren Ohres (Urbanitsch [132] vergl. unten).

Nicht unerwähnt bleibe ferner die viel diskutierte Winkelverzerrung, welche das Nachbild eines rechtwinkligen Kreuzes oder der Fläche eines rechten Winkels erfährt beim Übergang der Gesichtslinie aus der Primärstellung oder einer Sekundärstellung in eine Tertiärstellung: die Verzerrung zeigt den umgekehrten Sinn bei Blickbewegung von einer Tertiärstellung aus (Ruete, Helmholtz, Volkmann, Donders, Hering). Jene Erscheinung lässt sich beschreiben als Schrumpfung der in der Bewegungsbahn gelegenen Quadranten und als Schwellung der senkrecht dazu gelegenen. Sie tritt nicht bloss dann ein, wenn der Hintergrund — wie bei der üblichen Demonstrationsweise — in Quadrate geteilt ist, sondern auch bei Beobachtung des Nachbildes auf einer gleichmässigen frontalen Ebene. Beim Beobachten durch eine Röhre (Volkmann [140], S. 154) oder bei willkürlicher Änderung der Augenstellung hinter den geschlossenen Lidern (Volkmann [140], S. 154) oder bei Beobachten des Nachbildkreuzes auf dem Himmelsgewölbe (Bourdon [12], p. 45—46) wird von den genannten Autoren eine blosser Drehung des ganzen Kreuzes (und zwar ein Schiefwerden des vertikalen Armes im gleichen Sinne wie sonst), aber keine Verzerrung angegeben. Das bezeichnete Problem bedarf meines Erachtens jedenfalls weiterer Untersuchung; einschlägige Studien habe ich bereits begonnen¹⁾. — Auf jene interessante Änderung des Massstabes, welche der subjektiven Gewölbeform des Himmels, dem Verschiedengrösserscheinen der Gestirne sowie der an ihnen gewonnenen Nachbilder am Horizont und im Zenit zugrunde liegt, sei hier nicht eingegangen.

Endlich sei noch der als Metamorphopsien bezeichneten Verzerrungen im subjektiven Anschauungsbilde sowie ihrer anpassungsweisen Kompensation gedacht. Dieselben beruhen entweder auf Verzerrung des Netzhautbildes — bedingt durch Astigmatismus der brechenden Medien, speziell der Hornhaut, oder durch prismatische, unpassend astigmatische oder mangelhaft zentrierte Brillengläser. Aber auch pathologische Lageänderung der Netzhaut, beispielsweise lokale Erhebung durch ein Exsudat, kann Metamorphopsie hervorrufen (Förster [1862], S. 10, Classen [15], S. 34, Schirmer [109], Badal [7]). Im letzteren Falle sah Wundt (146, S. 5—11) die Scheinverzerrung nach Narbenbildung im Augenhintergrund schliesslich schwinden und vermutet eine anpassungsweise lokale Änderung des Massstabes, da die einzelnen Netzhautelemente wohl nicht in ihre ursprüngliche Lage zurückgekehrt sein dürften. Astigmatiker, denen Rechtecke trotz verzerrter Abbildung rechtwinklig erschienen, zeigten nach Korrektur der Refraktionsanomalie zunächst Metamorphopsie trotz rechtwinkliger Abbildung auf der Netzhaut; allmählich aber änderte sich

¹⁾ Versuche, die scheinbare Vertikale im Vergleich zum Lote bei Sekundär- und Tertiärstellung des Auges zu bestimmen, hat Dastich auf Veranlassung von Helmholtz angestellt (49, I. A. S. 610, II. A. S. 754).

der Massstab entsprechend um (Friedenwald [43]). Eine analoge adaptative Korrektur tritt allmählich ein bei Metamorphopsien, wie sie eventuell durch Brillengläser zunächst erzeugt werden; nach Ablegen der Gläser können die Verzerrungen wieder auftreten und zwar im entgegengesetzten Sinne, um schliesslich neuerdings zu verschwinden (Wundt und O. Schwarz [146], S. 10–11).

C. Über die Natur der retinalen Ordnungswerte.

Im obigen wurde auf Grund der optischen Diskrepanzerscheinungen den Elementen des Sehorgans eine gewisse physiologisch begründete Eigentümlichkeit zugesprochen, vermöge derer der Eindruck eines mehr exzentrisch gelegenen Elements immer weiter vom fixierten Punkt entfernt erscheint als der Eindruck eines weniger exzentrisch gelegenen Elements im selben Netzhautmeridian. An diese Auffassung knüpft sich alsbald die Frage, ob jene retinalen Lokalzeichen oder Ordnungswerte von vorneherein eine Bestimmung nach Höhe und Breite enthalten. Andernfalls wäre im Sehfeld zunächst nur eine radiäre Anordnung der Eindrücke gegeben, die Einstellung der Sehfeldscheibe in das Koordinatensystem „vertikal-horizontal, rechts-links“ und damit die Bestimmung von Höhen- und Breitenwert für das einzelne Netzhautelement würde erst sekundär, etwa durch Einflussnahme anderer Sinnesgebiete erfolgen.

1. Rolle des Labyrinths.

Gewisse Erfahrungen lehren uns, dass das Labyrinth darauf Einfluss zu nehmen vermag, welcher Netzhautmeridian unter den gegebenen Bedingungen die Empfindung vertikal bzw. horizontal vermittelt.

Eine Beziehung des Labyrinths zum Auge und zwar zum okulomotorischen Apparat scheint sich zunächst zu verraten durch das Eintreten einer Raddrehung oder Rollung beider Bulbi um die Gesichtslinien bei seitlicher Neigung des Kopfes und aufrechter Körperhaltung¹⁾, ebenso bei

¹⁾ J. Hunter (1776), Joh. Müller (1826, contra), A. W. Volkmann (1836), A. Hueck (1838), Tourtual (1840), Burow (1841), Krause (1843), Ritterich (1843, contra), Ruete (1846, contra), Donders (1846, contra; 1871, 1875 pro), Valentin (Lehrb. 2, 332), A. von Graefe (1854, contra bez. Mensch), Javal (1866), J. Hock (1867), A. Nagel (1868, 1871), Helmholtz (Physiol. Optik), E. Hering (1869), Aub u. Knapp (1870, contra), Woinow (1870, 1871), Skrebitzky (1870, 1871), J. J. Müller (1871), Dobrowolsky (1872), Kostareff (1872), Le Conte (1872), W. Schoen (1874, 1875), Breuer (1874), Mulder u. Küster (1874, 1875, 1876), van Moll (1888), Ferri (1891), O. Schwarz (1893), Contejean u. Delmas (1894, contra), Maddox (1894).

An neueren Arbeiten seien hervorgehoben:

V. Urbantschitsch, Über die vom Gehörorgane auf den motorischen Apparat des Auges stattfindenden Reflexeinwirkungen. Wien. klin. Wochenschr. 1896. Nr. 1.

W. A. Nagel (91), zugleich historischer Überblick; vgl. auch (92).

Y. Delage, Le mouvement de torsion de l'oeil. Arch. de zool. expér. et générale. 1903.

R. P. Angier (2).

Drehung des horizontal liegenden Körpers um seine Längsachse (A. Nagel). Diese Stellungsänderung ist bekanntlich zu Anfang erheblich, sinkt aber bald auf einen relativ geringen Betrag resistenter Rollung ab. Sie ist der Kopfneigung — bis zu einem bestimmten, sehr beträchtlichen Betrage derselben — entgegengesetzt¹⁾ und erscheint somit — beim Menschen allerdings nur mit einem jenseits enger Grenzen bereits unzureichenden Erfolg, nicht so bei Tieren (W. A. Nagel [91]) — darauf gerichtet, die bisherige Einstellung der Netzhautmeridiane, speziell die fast lotrechte der Längsmittelschnitte und die wagrechte der Quermittelschnitte, zu erhalten und damit eine Verschiebung des Bildes auf der Netzhaut zu verhindern. Dementsprechend wird diese de norma stets beiderseits gleichsinnige und gleichmässige Rollung als eine kompensatorische oder anpassungsweise bezeichnet (R. P. Angier [2] gegenüber Y. Delage, welcher erhebliche Unterschiede zwischen beiden Augen angab). Ihre Vermittelung durch das Labyrinth wurde von W. A. Nagel (91) durch Tierexperimente²⁾ erwiesen; an Fröschen, Fischen und Kaninchen kommen nämlich die kompensatorischen Raddrehungen nach Labyrinthzerstörung in Wegfall (vergl. auch Hueck, Albrecht von Graefe; Cyon 1897 contra). An taubstummen Menschen mit Labyrinthstörung fand Feilchenfeld (37) allerdings die reflektorische Gegenrollung bei seitlicher Neigung des Kopfes noch vor, doch ist in diesen Fällen das Bestehen funktionierender Reste der Labyrinththe wohl nicht auszuschliessen. Labyrinthären Ursprungs sind wohl auch die Augenbewegungen, welche reflektorisch durch aktive oder passive Drehungen des Körpers ausgelöst werden (vergl. speziell St. v. Stein [115]). An Taubstummen mit Labyrinthstörung fehlt der Schwindel bei Drehung des Körpers um die Längsachse (James [66]), sowie der Nystagmus bei geschlossenen Augen, nicht so offenen (St. v. Stein [115]). Zudem sei erinnert an die Augenmuskellähmungen, welche nicht so selten bei pathologischen Affektionen des Labyrinths im Anschlusse an Otitis media, ferner bei Tabes zur Beobachtung kommen. Zumeist handelt es sich um vorübergehende Abduzenslähmung gleicherseits (Keller, Boerne-Bettman, Styx, Urbantschitsch, P. Bonnier, bezüglich Tabes Dicu-lafoy, Giraudeau). Nicht bloss im Tierexperiment (Flourens, Brown-Séquard, Hitzig, Cyon, Baginsky, Lucae, Högyes, Sewall, Ewald, Bonnier, Y. Delage u. a.), auch beim Menschen veranlasst Reizung des Labyrinths Nystagmus (Schwabach, Pflüger, Deleau, Kipp, Burckner, Moos, Jansen, M. Cohn, Gellé, Verdos, Urbantschitsch, Laurens, Juliusberger, P. Bonnier³⁾).

¹⁾ Jenseits dieses Umschlagspunktes erfolgen weit kleinere, positive Rollungen statt der bisherigen negativen (W. A. Nagel [91], Y. Delage, R. P. Angier [2]).

²⁾ Vertikaldivergenz der seitlich stehenden Augen der Fische bei Seitenlagerung wurde beschrieben von J. Loeb (1891, 1894), F. R. Lee (1893, 1895, 1898), A. Tschermak (1902).

³⁾ Zitate nach P. Bonnier (10), p. 182—196.

Einen Hinweis auf einen sensorischen Einfluss des Labyrinths auf das Auge und zwar auf die optische Vertikale und damit auf die Orientierung des Sehfeldes scheint die Beobachtung Auberts (5) zu bilden, dass seitliche Neigung des Kopfes dazu führt, im Dunkeln ein allein sichtbar gemachtes, leuchtendes Lot schief zu sehen und zwar für die meisten Beobachter gegen den Sinn der Kopfneigung gedreht, für manche aber im gleichen Sinne. Im ersteren Falle muss die Linie, um vertikal zu erscheinen, mit dem oberen Ende im gleichen Sinne geneigt werden wie der Kopf. Für das Zustandekommen dieser als „Aubertsches Phänomen“ bezeichneten „Täuschung“ ist die Lage des Kopfes zur Lotrechten entscheidend, nicht aber die Lage des übrigen Körpers oder die relative Lage des Kopfes zum Stamme. Im Hellen, bzw. solange bekannte Objekte mit lotrechten Konturen mit sichtbar sind, fehlt die Täuschung d. h. es vermittelt der jeweils lotrecht eingestellte Netzhautmeridian die Empfindung „vertikal.“ — Die Vermittlung der Erscheinung durch das Labyrinth, für welche besonders Cyon (22) eingetreten ist, erscheint allerdings noch nicht völlig sicher erwiesen, wenn auch sehr wahrscheinlich.

Die späteren Untersuchungen von Mulder (88, 89), Y. Delage (26, 27), A. W. Nagel (92), Sachs und Meller (105, 106), Feilchenfeld (37), Bourdon (12), Alexander und Bárány (1) ergaben Analoges für eine schwarze Linie oder ein schwarzes Kreuz auf gleichmässig hellem Grunde und bestätigten das merkwürdige Variieren dieser Erscheinung selbst bei einem und demselben Beobachter — u. a. ihre Zunahme bei längerem Aufenthalt im Dunkeln. Auch besteht für W. A. Nagel (88) keine eigentliche Proportionalität zwischen dem Grade der Kopfneigung und der scheinbaren Neigung der Lotrechten. Feilchenfeld (37) allerdings findet eine solche für sich und seine Mitbeobachter. Für die Mehrzahl der Untersucher wird die Linie erst bei einer Kopfneigung von etwa $50-60^\circ$ plötzlich erheblich schief und wächst auch weiterhin die Abweichung in unregelmässiger Weise, ja unter gelegentlichem plötzlichem Zurückgehen (W. A. Nagel [92]). Aubert (5) fand als Maximum der Korrektioneinstellung $25-45^\circ$ bei $120-140^\circ$ Kopfneigung, Bourdon (12, § 88, p. 166—173) $8-25^\circ$ bei 90° Kopfneigung. Während der Ausführung der Kopfneigung konnte W. A. Nagel (92), ebenso Bourdon (12, p. 170) eine Scheindrehung des Lotes im gleichen Sinne mit der Kopfneigung beobachten, andere Untersucher im entgegengesetzten Sinne.

Sachs und Meller (105, 106) fanden bei ihren eingehenden Beobachtungen, welche nicht bloss die optische, sondern auch die haptische Vertikale betrafen, bei geringen Kopfneigungen (bis 50°) das obere Ende eines leuchtenden Lotes scheinbar im gleichen Sinne geneigt, bei stärkeren Kopfneigungen im entgegengesetzten Sinne und zwar wachsend mit dem Neigungsgrad, beispielsweise war bei 160° eine Korrektionsdrehung im gleichen Sinne von $40-50^\circ$ notwendig. Die genannten Autoren ziehen aus diesem Verhalten

den Schluss, dass die Gegenrollung der Augen bei schwachen Kopfeignungen den Fehler der Lokalisation mit verschuldet, bei hochgradigen Kopfeignungen dagegen nicht ausreicht, um seinem Auftreten vorzubeugen.

Bei Taubstummen mit anscheinend lädierten Labyrinthen konstatierte Feilchenfeld (37) ein Bestehen der Aubertschen Täuschung ohne merkliche Verringerung. Es spräche dies gegen eine Vermittelung jenes Phänomens durch das Labyrinth. Allerdings zeigten die betreffenden Beobachter auch reflektorische Gegenrollung der Augen bei seitlicher Kopfeignung, so dass es meines Erachtens nicht unwahrscheinlich ist, dass noch funktionierende Reste der Labyrinth vorhanden waren. Dasselbe mag von den Beobachtungen G. Alexanders und Bárány (1) gelten, welche bei Taubstummen ebenso wie bei Normalen zu verschiedenen Zeiten, aber auch während einer längeren Versuchsreihe, ein scheinbares Abweichen des Lotes bald in dieser, bald in jener Richtung konstatierten.

Eine Änderung der scheinbaren Vertikalen tritt ferner ein bei Einwirkung einer Zentrifugalkraft, z. B. bei Rotation um eine ausserhalb des aufrecht gehaltenen Körpers gelegene lotrechte Achse, speziell beim Durchfahren einer Kurve auf der Eisenbahn (Mach [78], S. 23, Hitzig [60, 61], Cyon [22]): lotrechte Objekte erscheinen dabei mit dem oberen Ende von der Drehungsachse weggeneigt. Breuer und Kreidl ([13], vergl. auch Kreidl [69]) fanden eine Korrektionsdrehung von etwa $8,5^\circ$ notwendig. Die beiden genannten Autoren beziehen die Erscheinung auf die reflektorische Änderung der Augenstellung, gleichsinnige Rollung der oberen Enden der Längsmittelschnitte nach der Drehungsachse zu. Bei Taubstummen mit lädierten Labyrinthen, welche auf der Drehscheibe im Gegensatze zum Normalen ein Fehlen des Nystagmus bei geschlossenen Augen zeigen (St. v. Stein [115]), erwies sich jene Täuschung als verringert oder fehlend.

Auch bei einer nicht adäquaten Reizung des Labyrinths zeigt sich ein deutlicher Einfluss auf die optische Vertikale. So konnte W. A. Nagel (92) bei galvanischer Querdurchströmung des Hinterkopfes scheinbare Drehung und Dauerabweichung eines Lotes feststellen und zwar mit dem oberen Ende gegen die Kathode hin. Raddrehungen der Bulbi waren während dieses Versuches kaum nachweisbar. Andererseits ergibt nach Urbantschitsch (132) mechanische Reizung des inneren Ohres, beispielsweise durch Ausspritzen, in pathologischen Fällen häufig scheinbare Drehung bzw. Pendelbewegung und Abweichung der Vertikalen bzw. Schiefstand eines rechtwinkligen Kreuzes, was allerdings durch reflektorische Raddrehung der Augen bedingt oder mitbedingt sein könnte. Beweisend für einen direkten Einfluss auf die optische Lokalisation ist jedenfalls der gelegentliche Effekt einer ungleichmässigen Massstabänderung im Sehfelde, nämlich scheinbare Verzerrung eines rechtwinkligen Kreuzes oder sektorenweise Fächerbewegung einer Sternfigur, von Schwindelempfindung begleitet.

Endlich sei auf jene Beobachtungen von Cyon (22) und Urbantschitsch (133) hingewiesen, welche — wenigstens für gewisse Individuen — einen Einfluss fremder Sinnesgebiete, speziell des Gehörs, auf die optische Lokalisation anzeigen.

Die angeführten Daten lassen, wenigstens mit Wahrscheinlichkeit, einen nicht unerheblichen Einfluss des Labyrinths auf die objektive Orientierung des Bulbus wie auf die subjektive Orientierung des Sehfeldes erschliessen. Doch reichen sie nicht aus, etwa die Annahme zu stützen, dass die subjektive Einstellung oder Orientierung der optischen Eindrücke überhaupt erst durch die Einwirkung des Labyrinths oder anderer nervöser Apparate zustande käme. Abgesehen von so manchen anderen Einwänden würde bereits die Tatsache, dass Menschen mit missgebildeten oder zerstörten Labyrinthen anscheinend über eine präzise optische Orientierung verfügen, einer solchen These nicht geringe Schwierigkeiten bereiten.

Demgegenüber besitzt die Vorstellung eine weit grössere Wahrscheinlichkeit, dass die retinalen Lokalzeichen von vornherein eine doppelsinnige Verschiedenheit im Sinne von Höhe und Breite besitzen, dass somit den einzelnen Elementen des Sehorgans an und für sich subjektive Höhen- und Breitenwerte zukommen, allerdings im Sinne von Ordnungswerten, nicht von Massgrössen. Demgemäss wäre dem oben zunächst als rein radiär angedeuteten Differenzierungsschema eigentlich eine kompliziertere Form zu geben. Die Komplikation erscheint dadurch noch erhöht, dass neben der primären, retinalen Veranlagung ein sekundärer, wechselnder Einfluss anderer Faktoren, speziell des Labyrinths, zuzugeben ist. Zugunsten der Anschauung, dass der einzelnen Netzhaut an und für sich eine zweidimensionale Differenzierung zukommt, spricht speziell folgender Umstand. Jene physiologische Eigentümlichkeit der nichtkorrespondierenden Netzhautelemente, welche der binokularen Tiefenwahrnehmung oder Stereoskopie zugrunde liegt, erweist sich nach Hering als geknüpft an eine funktionelle Querverschiedenheit oder Querdisparation der Netzhautelemente im Verhältnis zum Längsmittelschnitt. Hingegen ist die Längs- oder Höhenverschiedenheit relativ zum Quermittelschnitt für die Tiefenqualität des Eindruckes indifferent (Hering gegenüber Helmholtz, bestätigt von Heine, Weinhold, Kothe)¹⁾.

¹⁾ Vergl.:

Heine, Über die Bedeutung der Längenwerte für das Körperlichsehen. Zeitschr. f. Augenheilk. 1903, S. 351.

Kothe, Über Längsdisparationen und über die Überplastizität naher Gegenstände. Archiv f. Augenheilk. 49, 338—349, 1903.

Weinhold, Über das Sehen mit längsdisparaten Netzhautmeridianen. Archiv f. Ophth. 54, 201—210, 1902.

Derselbe, Über Entfernungsvorstellungen bei binokularer Verschmelzung von Halbbildern. Archiv f. Ophth. 59, 459—471, 1904.

2. Rolle der Augenmuskeln.

Von vielen Seiten wurde früher die Annahme vertreten, dass entweder mit den an die Augenmuskeln abgegebenen zentralen Impulsen spezifische Innervationsempfindungen verknüpft seien, oder dass der periphere Kontraktionsakt zu direkten Muskelspannungsempfindungen, zu einem sogen. Stellungsbewusstsein des Auges führe. Steinbuch (116) liess überhaupt die Vorstellung des räumlichen Nebeneinander im Sehfelde geradezu dadurch entstehen, dass jede einzelne exzentrische Netzhautstelle in Beziehung stehe mit bestimmten Kontraktionsgraden der verschiedenen Augenmuskeln. Diese sogen. Muskelidee entspreche der Richtung und Grösse jener Bewegung, welche beim Übergang zur direkten Betrachtung statt des betreffenden exzentrischen Netzhautpunktes die Netzhautmitte zur Einstellung bringt (man vergl. die Kritik dieser Theorie bei Joh. Müller [86], S. 52—55). In analoger Weise leiteten später E. v. Brücke, Wundt (144)¹⁾, Cornelius (17, 18, 19), Delboeuf (28) die optische Lokalisation nach Höhe, Breite und Tiefe aus Bewegungserfahrungen ab. Nach Wundts neuerer Formulierung (146, S. 98—118) setzt allerdings seine genetische Theorie der räumlichen Wahrnehmungen bezw. der komplexen Lokalzeichen neben den intensiv gradweise abgestuften Spannungsempfindungen, welche die Stellungen und Bewegungen des Auges begleiten, auch qualitative Unterschiede der Netzhautempfindungen voraus, welche vom Orte des Eindrucks auf der Retina abhängen. Jene beiden Kategorien von Empfindungen oder Erregungen stehen in gesetzmässiger Verbindung miteinander, sie bilden zusammen gewissermassen komplexe Lokalzeichen.

Ohne die Bedeutung der Augenbewegungen für die Raumvorstellung zu unterschätzen, darf man heute doch einen myogenen Ursprung und Charakter derselben als widerlegt bezeichnen. Erscheint doch die Existenz intensiv gradweise abgestufter Spannungsempfindungen der Augenmuskeln, zumal von solcher Feinheit der Abstufung, wie sie nach der Unterschiedsempfindlichkeit für Höhe, Breite, Tiefe anzunehmen wäre, durchaus unerwiesen. Vielmehr sprechen nicht wenig Erfahrungen, deren detaillierte Darlegung hier zu weit führen würde, entschieden gegen die Annahme eines solchen Systems von Stellungs- und Bewegungsempfindungen, eines eigentlichen Stellungsbewusstseins der Augen. Speziell hat E. Hering eingehend dargestellt, dass die Stellung und Bewegung des Doppelauges — weit entfernt davon

¹⁾ In seiner „Theorie der Sinneswahrnehmung“ (144, S. 158) und in den „Grundzügen der Psychologie“ (145, Bd. 2, S. 137—140) erklärt Wundt die Strecken- und Richtungsdiskrepanzen als bedingt durch asymmetrische Verteilung der Muskelkräfte am Augapfel. — Eine eingehende Kritik der myogenen Theorie von Wundt hat F. Hillebrand (Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S.-O. 7, 97 und 16, S. 104) speziell gegenüber Arrer (Philos. Stud. 13, S. 139) gegeben. — Man vergl. auch die neueren myogenen Theorien der Raumvorstellung von Leroy (72), H. Sachs (102), E. Storch (119).

die primäre Quelle der Lokalisation zu sein — nichts anderes ist als der Ausdruck, der gewissermassen reflektorisch eintretende Effekt der jeweiligen Lage der Aufmerksamkeit, somit eine Folge der primären Lokalisationsweise des Zielpunktes für den Blick darstellt¹⁾. In analoger Weise beruht das sensorische Zusammenarbeiten, die angeborene Sehrichtungsgemeinschaft der Netzhäute nicht auf der gleichfalls kongenital begründeten Assoziation der beiden Bewegungsapparate. Allerdings setzt uns erst die letztere Einrichtung in Stand, die sensorische Verknüpfung beider Augen praktisch zu verwerten; doch an und für sich erweist sich die sensorische Korrespondenz als unabhängig von der motorischen Synergie. Ja, die sensorische Verknüpfung bzw. die Reizwirkung gleichgestalteter, die Aufmerksamkeit fesselnder Doppelbilder veranlasst erst durch den zwangsmässigen Fusionsreflex die völlig präzise Richtigstellung der beiden Gesichtslinien. Selbst bei erheblichen angeborenen Ungleichheiten in der Gleichgewichtslage beider Bulbi kommt auf diese Weise eine tonische Korrektur zu stande (Hoffmann und Bielschowsky [62], vergl. auch Tschermak [126] S. 16).

Auf der anderen Seite scheinen mir aber die Augenmuskeln keineswegs jedweder „sensorischen“ Rolle zu entbehren (Tschermak [128], 40—41; Gehirn 60—61²⁾). Dieselbe bedingt allerdings kein Bewusstsein von der Stellung unserer Augen, keine Wahrnehmung der Spannungsverteilung im okulomotorischen Apparat. Vielmehr ist mit einer bestimmten Verteilungsweise der Kontraktion bzw. des Tonus auf die Augenmuskeln, sozusagen mit einem bestimmten objektiven Spannungsbilde die Qualität „scheinbar gerade vorne“ für den optischen Eindruck verknüpft und zwar beim normalen Binokularsehenden mit einer angenähert symmetrischen Konvergenzstellung (Hering [58], S. 413, Sachs und Wlassak [104], Bourdon [12], § 81); andererseits ist die Qualität „scheinbar gleichhoch mit den Augen“ verknüpft mit einem bestimmten mässigen Senkungsgrad der Blickenebene. So erscheint mir der von der Meeresfläche gebildete Horizont, selbst von einem ziemlich erhöhten Beobachtungspunkte aus, deutlich höher wie meine Augen — die Meeresfläche selbst wie eine Schale oder die Innenwand eines Kraters ansteigend³⁾. — Bei der Bestimmung von

¹⁾ Es seien nur als einer der zahlreichen Belege folgende Sätze zitiert (54, Heft 5, § 127, S. 344): „Das Gefühl oder die Vorstellung der Nähe geht der Konvergenzbewegung der Augen voran, ist Ursache, nicht Folge dieser Bewegung. Die Erklärung des Nahesehens aus Muskelgefühlen erscheint daher nicht nur überflüssig, sondern auch als Umkehrung des wahren Sachverhaltes.“

²⁾ Vergl. andererseits Bourdon (11) und (12), § 83, p. 159.

³⁾ Eine eingehendere Untersuchung dieses Problems habe ich begonnen. — Bourdon (12, § 82, p. 153—158) bestimmte bei „instinktiver“ Einstellung (Benützung eines Lichtpunktes im dunklen Raum) für sich einen gewissen Senkungsgrad, bei vermeintlicher Korrektur durch Überlegung einen gewissen Hebungsgrad: letzteres traf auch für den Mitbeobachter G. zu, während für den anderen (Blanche) das wirkliche und das scheinbare Gleichhoch zusammenfielen. R. McDougall (76) fand für sich im Hellen eine mässige, im Dunklen eine erheblichere Abweichung nach unten.

„geradevorne“ und „gleichhoch“ wird nicht jenes objektive Spannungsbild wahrgenommen; seine einzelnen Komponenten bzw. die dadurch ausgelösten sog. sensiblen Erregungen besitzen keine Bewusstseinskorrelate. Vielmehr ruft jener unbewusste Komplex schliesslich eine relativ einfache Empfindung als psychischen Endeffekt hervor. Ein Gleiches gilt vom Stellungs- und Bewegungssinn unserer Glieder. Übrigens besteht ein analoges Verhältnis zwischen unserer Bewegungsintention, bzw. Bewegungs- und Stellungsverstellung, und der Verteilungsweise des Impulses bzw. der Kontraktion auf die einzelnen Muskeln, dem objektiven Kontraktions- oder Spannungsbilde, dessen einzelne Komponenten nicht „gewollt“ sind. In beiden Fällen ist das objektive Spannungsbild, allgemein gesprochen, ein sehr kompliziertes, die damit verknüpfte Empfindung oder Vorstellung bzw. Intention kann eine sehr einfache sein, beispielsweise die Empfindungsqualität „gerade vorne“ oder „gleich hoch“ oder die Intention eine einfache Armbeugung auszuführen.

Jene Verknüpfung einer bestimmten Augenstellung mit einer Empfindung von bestimmter „absoluter“ Lokalisation (d. h. von Lokalisation des ganzen Sehfeldes relativ zum eigenen Kopfe und Körper bzw. zu deren subjektivem Fühlbild nach Hering [54, 58]) ist allerdings einer weitgehenden Abänderung und Anpassung fähig. Bei vorwiegendem Gebrauch des einen Auges seitens sonst Normaler (Hering [58], vergl. auch Tscherning, *Optique physiologique* p. 288), ebenso bei Schielenden und bei Einäugigen findet sich eine event. recht erhebliche Verschiebung der subjektiven Medianebene gegenüber der objektiven Sagittalebene des Kopfes, also eine Verknüpfung der Qualität „gerade vorne“ für einen optischen Eindruck mit einer ganz anderen Augenstellung als beim Normalen. Auch erweist sich bei Schielenden — im Gegensatz zu dem Verhalten Normaler (Sachs und Wlassak [104]) — der Akkommodationszustand als von Einfluss auf die absolute Lokalisation (Tschermak [128]). Die Abbildungsverhältnisse, z. B. der Abschluss des einen Auges, sind allerdings in beiden Fällen von Bedeutung (Sachs und Wlassak [104], Bourdon [12], § 81, p. 149, Tschermak [126]). Die Augenstellung für „gleichhoch“, möglicherweise auch die für „geradevorne“, variiert endlich mit der Kopfhaltung.

V. Über die Herkunft der retinalen Lokalzeichen.

Die Analyse der Diskrepanzerscheinungen hat uns zu der Auffassung geführt, dass den Netzhautelementen an und für sich physiologisch begründete Lokalzeichen mit Höhen- und Breitenqualität, also subjektive Höhen- und Breitenwerte zukommen, allerdings im Sinne von Ordnungswerten, nicht von Massgrössen. Der jeweils wechselnde Masswert, die jeweilige bestimmte Sehrichtung des einzelnen Netzhautelementes, der subjektive Massstab des

ganzen Sehfeldes erwies sich als bestimmt durch eine ganze Reihe von Faktoren, welche zum Teil noch wenig geklärt erscheinen. Andererseits wurde der mitbestimmende Einfluss des Labyrinths, event. auch gewisser fremder Sinnesgebiete auf die Orientierung des Sehfeldes nach „scheinbar vertikal“ und „scheinbar horizontal“ und auf den subjektiven Massstab dargelegt und die Verknüpfung der absoluten Lokalisationsempfindungen „geradevorne“ und „gleichhoch“ mit bestimmten „sensorischen“ Eindrücken der Augenmuskeln entwickelt.

Mag diese Auseinandersetzung bereits zu der Folgerung genügen, dass unsere optische Lokalisation nach Höhe und Breite primär und ganz wesentlich auf physiologischen Grundlagen beruht, ohne dass wir die Bedeutung der psychischen Faktoren auf dem ihnen eigenen Gebiete, so speziell bezüglich des subjektiven Massstabes, gering bewerten dürfen, so sei doch zum Schlusse die Frage nach dem nativen oder empirischen Charakter jener physiologischen Faktoren noch besonders behandelt.

Zunächst sprechen bereits zahlreiche Gründe dafür, dass die binokulare Lokalisation nach Höhe, Breite und Tiefe, dass die sensorische wie die motorische Verknüpfung der beiden Augen zu einem Doppelauge (Hering) auf einer angeborenen Grundlage ruht. Was aber für das Doppelauge recht ist, das erscheint wohl für das Einzelauge billig.

Für den kongenitalen Charakter der motorischen Korrespondenz (Joh. Müller [86], Aubert [sub 5], Hering [54 bis 58] — Helmholtz [49 bis 53] sowie Donders [33] contra)¹⁾ spricht zunächst die Tatsache, dass die Reizversuche am Grosshirn, am Kleinhirn bzw. an der Vestibularisleitung, sowie die Reizung am vorderen Paare der Vierhügel (wenigstens beim Hunde in der Regel; Adamük, Knoll) assoziierte Augenbewegungen ergeben, mit Ausnahme des anscheinend einseitig wirksamen Fokus im Gyrus coronalis des Hundes (Hitzig). Und zwar sind die okulomotorischen Effekte, wie sie vom präzentralen, okzipitalen und temporalen Blickzentrum aus erzielt werden, von allem Anfang an synergische. Dies gilt speziell auch für diejenigen Säugetiere, deren Hirnrinde erst einige Zeit nach der Geburt reizbar wird; für das Okzipitalhirn des Meerschweinchens fällt dieser Termin auf den 5. Tag, für das Kaninchen auf den 15., für die Katze auf den 14.—16., für den Hund auf den 40. Tag (Steiner)²⁾.

Andererseits sind an menschlichen Neugeborenen gleichzeitige und gleichmässige Seitenbewegungen wie Vertikalbewegungen, seltener symmetrische Bewegungen der Bulbi zu beobachten (Hering [54, 58], Raehlmann und Witkowski [97], Donders [33], Cuignet [20], Genzmer [46], Raehl-

¹⁾ Vergl. auch Schneller, Zur Lehre von den dem Zusammensehen mit beiden Augen dienenden Bewegungen. Archiv f. Opth. 88, Heft 1, 71—117, 1892.

²⁾ Siehe näheres bei Tschermak. Physiologie des Gehirns. Handbuch der Physiol., herausgeg. von W. A. Nagel, Bd. IV, S. 1, 24, 29—31, 37—38, 177—179. 1905.

mann [98]). Allerdings kommen bei Neugeborenen daneben ausnahmsweise, besonders in schläfrigen Zustände, scheinbar einseitige Augenbewegungen vor (Schoeler [112], S. 41, Raehlmann und Witkowski [97], Preyer [96], Washburn Shinn) — ebenso bei Blinden bzw. operierten Blindgeborenen (Raehlmann [98]). Auch ist zu erwarten, dass bei nicht wenigen Individuen zunächst erhebliche Differenzen im okulomotorischen Apparate und damit in der Ruhelage beider Augen bestehen (F. B. Hofmann und A. Biel-schowsky [62]).

Eine angeborene Grundlage der sensorischen Korrespondenz (Joh. Müller [86], Hering [54 bis 58] — Steinbuch [116], Helmholtz [49 bis 53], A. Nagel [90], Wundt [144], Classen [15], Schoeler [112] für Erwerbung mittelst der Augenbewegungen) ist daraus zu erschliessen, dass — offenbar von vornherein — wenigstens bei den höheren Säugern jeder Hinterhauptslappen beide Augen und zwar beiderseits ein bestimmtes äquilaterales Retina-segment, bzw. ein bestimmtes kontralaterales Gesichtsfeldsegment, beherrscht (für den Affen H. Munk 1878, für den Hund Luciani und Tamburini, sowie H. Munk 1879 — für den Menschen Baumgarten 1878¹⁾). Die Frage nach der Bedeutung des Chiasma opticum darf allerdings mit jener Tatsache, sowie mit dem Problem des Binokularsehens nicht identifiziert oder vermengt werden. (Man vergleiche die Widerlegung des Newton-Müller-Guddenschen Satzes durch Tschermak²⁾).

Jene Verknüpfung prägt sich ferner aus in der korrespondenten Lokalisation von Gesichtsfelddefekten nach einseitiger Verletzung, sowie von pathologischen Reizeffekten beim Menschen (Flimmerskotom — J. Müller [86], S. 71, E. Hering [58], S. 365)³⁾.

Andererseits ist es nur unter Voraussetzung einer angeborenen sensorischen Korrespondenz und einer entsprechenden Reflexeinrichtung verständlich, dass die, wie oben erwähnt, gewiss nicht seltenen Ungleichheiten der Augenmuskeln beiderseits zunächst tonisch-funktionell, allmählich wohl auch unter anatomischer Fixierung kompensiert werden. Auch die Erfahrung, dass manche Tiere, speziell Insekten, Hühner, Enten, Ferkel schon unmittelbar nach der Geburt mit Hilfe des Gesichtssinnes sich im Raume orientieren, ist hier anzuführen (Hering [58], S. 366, Preyer [96], Raehlmann [98], Spalding). — Endlich zeigt die anormale Sehrichtungs-gemeinschaft, wie sie gewisse Schielende entsprechend ihrer abnormen Augenstellung sekundär erwerben, einen anderen Charakter, speziell durch ihr Schwanken, als die stabile, elementare Korrespondenz (A. Tschermak [125, 128] gegenüber A. Graefes Identifizierung mit wahrer Korrespondenz). Die letztere

1) Näheres siehe bei Tschermak, Gehirn. Seite 76—84, 103—105.

2) Studien über das Binokularsehen der Wirbeltiere. Pflügers Archiv 91, 1902, S. 1—20.

3) Auch die assoziierten Augenbewegungen bei Reizung der Sehsphäre weisen auf jene sensorische Verknüpfung hin (Schäfer).

bleibt zudem, obwohl vom Schielenden nicht benutzt, neben dem anpassungsweise gebildeten Surrogat gewissermassen im Hintergrunde bestehen; bei vielen Fällen wenigstens ist dies sicher nachweisbar. Umgekehrt verliert sich die anomale Beziehung der Netzhäute nach gelungener operativer Richtigestellung der Augen häufig sehr rasch (allerdings nicht immer!).

Diesen Argumenten, welche für eine angeborene Grundlage der binokularen Lokalisation¹⁾ sprechen, seien noch einige Beweisgründe angefügt, welche nicht bloss mittelbar, sondern direkt für die unokulare Lokalisation nach Höhe und Breite dasselbe besagen.

Zunächst zeigten — nach Untersuchungen, welche W. Schlodt mann (111) auf meinen Vorschlag ausgeführt hat — Blindgeborene oder ganz frühzeitig Erblindete mit offenbar intakter Netzhaut, welche wohl hell und dunkel zu unterscheiden vermochten, jedoch noch so starke Lichtreize nicht lokalisieren konnten, prompte und bestimmte Lokalisation des Druckphosphens nach der Gegenseite des Druckes²⁾. — Die alte Frage nach der Ursache des Aufrechtsehens trotz des umgekehrten Netzhautbildes ist demnach dahin zu beantworten, dass bei der funktionellen Differenzierung der Elemente des Sehorgans die Umkehrung des Bildes sozusagen eingerechnet ist, so dass den Elementen der unteren Netzhauthälfte das Lokalzeichen „oben“ zukommt usw.

Am nachdrücklichsten aber weist schon das blosse Bestehen von Diskrepanzen zwischen objektivem Lagewert und subjektivem Lokalisationswert, zwischen Richtungslinie und Sehrichtung nicht bloss auf eine physiologische Grundlage, sondern zugleich auf eine angeborene Grundlage der unokularen Breiten-Höhenlokalisation hin. Wäre es doch unverständlich, wie durch Erfahrung, durch individuellen Erwerb zwei wenigstens für das Einzelauge nicht symmetrisch gelegene, nicht von symmetrischen Aussenpunkten her gereizte Netzhautelemente im Auge ein symmetrisches Lokalzeichen erlangen sollten; auch der Hinweis auf das Verhalten beim

1) Die Argumente für eine angeborene Grundlage der binokularen Tiefenlokalisation — im Sinne von stereoskopischen Ordnungswerten, nicht von Masswerten — lasse ich nach den hier gesteckten Grenzen ausser Betracht. Bezüglich des Problems der Orthoskopie, vergl. L. Heine, Über „Orthoskopie“ oder über die Abhängigkeit relativer Entfernungsschätzungen von der Vorstellung absoluter Entfernung. *Archiv f. Ophth.* 51, Heft 3, 563–572, 1900.

2) Ein Eingehen auf die Literatur über das Sehenlernen operierter Blindgeborener liegt nicht im Plane meiner Darstellung. Diese Frage bleibt für eine event. gesonderte Behandlung reserviert. Allerdings ist das bisher vorliegende Material sehr ungleichwertig, die Untersuchungsmethodik nicht selten sehr mangelhaft. Bezüglich der Umkehrbarkeit der Verknüpfung von Tastempfindungen und Gesichtseindrücken beim Normalen sei auf die bekannten Experimente von P. M. Stratton verwiesen (Some preliminary experiments on vision without inversion of the retinal image. III. Internat. Psychologenkongress. Bericht S. 193–194, 1897. — Upright vision and the retinal image. *Psychol. Review* 8 (6), 611–617, 1897. — Vision without inversion of the retinal image. *Ibid.* 4 (2), 182–187 und 4 (4, 5), 341–360, 463–481, 1897). Vergl. auch J. Czermak (25), ferner Hyslop, Upright vision. *Psychol. Review* 4, 71–73, 142–163, 1897 und Goblot, La vision droite und *Rev. philos.* 44, 476–493. 1897; *Rev. d'ophth.* 20, 1–11, 77–89, 1898.

binokularen Sehen würde nicht viel nützen. Wie sollte ferner gerade ein vom Lot abweichender Netzhautmeridian, auf dem bei Primärstellung nur objektiv schiefe Linien zur Abbildung kommen, durch Erfahrung dazu kommen die Empfindung vertikal zu vermitteln — die nicht rechtwinkligen Hauptschnitte zur Vermittelung des Eindruckes eines rechtwinkligen Kreuzes? Umgekehrt zeigt es sich, dass der wirklich lotrechte Netzhautmeridian durch individuellen Erwerb, durch Anpassung für die Verhältnisse des gewöhnlichen Sehens eben dazu gelangen kann — allerdings ohne dass dabei der Längsmittelschnitt sein angeborenes Vorrecht verliert. Auch auf die Anpassungserscheinungen bezüglich des subjektiven Massstabes sei nochmals hingewiesen. — Dass die Diskrepanzen im allgemeinen beim gewöhnlichen Sehen sich nicht bemerkbar machen, beruht übrigens auf dem gleichzeitigen Gebrauch beider Augen mit angenähert symmetrischer Verteilung der Breiten-diskrepanzen, dem Wandern des Blickes, dem korrigierenden und ergänzenden Einfluss der Erfahrung und des Gedächtnisses. Schon ihrem Betrage nach erscheinen die Diskrepanzen im allgemeinen klein genug, um leicht „übersehen“ zu werden. Andererseits sind sie aber doch gross und deutlich genug, um einen sicheren Nachweis zu gestatten und ein entscheidendes Argument zugunsten der physiologischen Theorie retinaler Lokalzeichen abzugeben. So kann uns das Studium jener reizvollen Phänomene, deren Detail oben geschildert wurde, zu keinem anderen Schlusssatze führen, als dem folgenden:

Die einäugige Lokalisation nach Höhe und Breite ruht auf einer physiologischen und zwar angeborenen Grundlage, der zufolge den einzelnen Mosaikelementen des Sehorgans nach subjektiver Höhe und Breite abgestufte Ordnungswerte zukommen, welche durch eine Anzahl von Faktoren beeinflusst werden und erst sekundär bestimmte subjektive Masswerte hinzuerhalten.

X.

Der Flüssigkeits- und Stoffwechsel des Auges mit besonderer Berücksichtigung seiner Beziehungen zu allgemein-physiologischen und biologischen Fragen.

Von

K. Wessely, Berlin.

Mit vier Abbildungen im Text.

Inhalt.

	Seite
Literatur	566
Einleitung	578
I. Verlauf und Weg des intraokularen Flüssigkeitswechsels	580
1. Die Schnelligkeit der Flüssigkeitsbewegung in vorderer Kammer und Glaskörper	580
2. Die Quellen der intraokularen Flüssigkeit	589
3. Die Abflusswege der intraokularen Flüssigkeit	604
II. Die Beziehungen des intraokularen Flüssigkeitswechsels zur Lehre von den transsudativen Prozessen im allgemeinen	611
1. Die Zusammensetzung der Augenflüssigkeiten in Hinblick auf die sie regulierenden Kräfte	616
2. Die quantitativen Verhältnisse des Flüssigkeitswechsels in Hinblick auf die sie regulierenden Kräfte	680
III. Die Beziehungen der Ernährungsverhältnisse der durchsichtigen Gewebe des Auges zum Stoffwechsel der Gewebe im allgemeinen	655
1. Die Stoffwechselvorgänge an der Hornhaut	656
2. Der Stoffwechsel der Krystalllinse	666
3. Der Stoffwechsel des Glaskörpers	682
Schlusswort	683

Literatur.

1. Abelsdorff, Ein unbeachtet gebliebenes Augensymptom bei der Kältestarre der Frösche. *Zentralbl. f. Physiol.* 1899.
2. Adamuek, Manometrische Bestimmungen des intraokularen Druckes. *Zentralbl. f. d. med. Wissensch.* 1866.
3. — Neue Versuche über den Einfluss des Sympathicus und Trigeminus auf Druck und Filtration im Auge. *Sitzungsber. d. Akad. d. Wissensch. zu Wien.* 1869.
4. — L'action de l'atropine sur la pression intraoculaire. *Annal. d'Ocul.* 58. 1870.
5. Addario, Versuche über das Eindringen gelöster Substanzen durch Diffusion in die vordere Augenkammer nach Injektion unter die Bindehaut. *v. Graefes Arch. f. Ophthalm.* 48, 2. 1899.
6. v. Ammon, Nachschrift zu Lehmanns Aufsatz. Nr. 184. *v. Walthers Journal d. Chir. u. Augenheilk.* 34. 1845.
7. Angelucci, Lois de sécrétion de l'humeur aqueuse et effets de leur perturbation. *Arch. ital. d. biol.* 39. 1904.
8. — Gli effetti dei topici più comuni nella terapia oculare sopra sostanze diffusibili contenute normalmente o eventualmente nel sangue. *Ber. d. X. intern. Ophthalm.-Kongr. zu Luzern.* 1904.
9. Arnold, Über die Beziehung der Blut- und Lymphgefäße zu den Saftkanälen. *Virch. Arch.* 62 u. 68. 1875/76.
10. — Über die Kittsubstanz der Endothelien. *Virchows Arch.* 64 u. 65. 1875/76.
11. Asayama, Über die Resorption des Kammerwassers von der vorderen Fläche der Iris. *v. Graefes Arch. f. Ophthalm.* 51. 1900.
12. Asher, Untersuchungen über die Eigenschaften und die Entstehung der Lymphe. 2. Mitteilung. *Zeitschr. f. Biol.* 37. 1899.
13. — Untersuchungen über die Eigenschaften und die Entstehung der Lymphe. 4. Mitteil. *Zeitschr. f. Biol.* 40. 1900.
14. Axenfeld, Lymphzirkulation und Glaukom. *Ergebnisse der allgem. Pathol. und pathol. Anat.* 1896.
15. Bach, Untersuchungen über das Verhalten des Kammerwassers Bakterien gegenüber. *v. Graefes Arch. f. Ophthalm.* 40, 3. 1894.
16. Barabaschew, Beiträge zur Anatomie der Linse. *v. Graefes Arch. f. Ophthalm.* 38, 3. 1892.
17. Bauer, Über die Ursache der veränderten Zusammensetzung des Humor aqueus nach Entleerung der vorderen Augenkammer. *v. Graefes Arch. f. Ophthalm.* 42, 3. 1896.
- 17a. Becker, Zur Anatomie der gesunden und kranken Linse (Ernährung der Linse). *Wiesbaden* 1883.
18. Beer, Ansicht der staphylomatösen Metamorphosen des Auges. *Wien* 1806.
19. Bellarminoff, Anwendung der graphischen Methode bei Untersuchung des intraokularen Druckes. *Pflügers Arch.* 39. 1886.
20. — Untersuchungen mit der quantitativen kolorimetrischen Methode über die Resorption in die vordere Augenkammer. *v. Graefes Arch. f. Ophthalm.* 39, 3. 1893.
21. — u. Dolganoff, Über die Diffusion ins Innere des Auges bei verschiedenen pathologischen Zuständen desselben. *v. Graefes Arch. f. Ophthalm.* 40, 4. 1894.
22. — Verbesselter Apparat zur graphischen Untersuchung des intraokularen Druckes und der Pupillenbewegung. *Bericht üb. d. 19. Vers. d. ophthalm. Gesellsch. zu Heidelberg.* 1887.
23. Bentzen, Über experimentelles Glaukom beim Kaninchen und über die Bedeutung des Kammerwassers für den intraokularen Druck. *v. Graefes Arch. f. Ophthalm.* 41, 4. 1895.
24. — u. Leber, Über die Filtration aus der vorderen Kammer bei normalen und glaukomatösen Augen. *v. Graefes Arch. f. Ophthalm.* 41, 3. 1895.
25. v. Bergmann, Die chirurgische Behandlung von Hirnkrankheiten. 3. Aufl. 1899.
26. Cl. Bernard, Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme. II. p. 404—5. *Paris* 1859.

27. Birnbacher u. Czermak, Beiträge zur pathologischen Anatomie des Glaukoms. v. Graefes Arch. f. Ophthalm. 32, 2 u. 4. 1886.
28. Bouchard, Production artific. de la cataracte. *Révue génér. d'Ophthalm.* 1886.
29. — et Charrin, La cataracte artific. du lapin. *Révue génér. d'Ophthalm.* 1886.
30. Boucheron, Sur l'épithélium aquirare et vitréipare des procès ciliaires. *Bull. et Mém. de la Soc. franç. d'ophthalm.* 1883/84.
31. — Des épithéliums sécréteurs des humeurs de l'oeil. *Compt. rend.* 1889.
32. Brugsch, Über die Resorption körnigen Farbstoffs aus der vorderen Augenkammer. v. Graefes Arch. f. Ophthalm. 23, 3. 1877.
33. Bulloet et Lor, De l'influence exercée par l'épithélium de la cornée sur l'endothélium et le tissu cornéens de l'oeil transplanté. *Bull. de l'Acad. de méd. de Belg.* 1899.
34. — — Sur la physiologie de l'épithélium cornéen. Imperméabilité relative à l'oxygène Thèse de Bruxelles. 1901.
- 34a. Bütschli, Über d. Bau quellbarer Körper u. d. Bedingungen d. Quellung. *Abhandlg. d. Gesellsch. d. Wissensch. z Göttingen* 1895.
35. Cahn, Zur physiologischen und pathologischen Chemie des Auges. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 5. 1881.
36. Calberla, Ein Beitrag zur Kenntnis der Resorptionswege des Humor aqueus. *Pflügers Arch.* 9. 1874.
37. Chabbas, Über die Sekretion des Humor aqueus in bezug auf die Frage nach den Ursachen der Lymphbildung. *Inaug.-Diss. Königsberg u. Pflügers Arch.* 16. 1878.
38. Chailan, Relation de la pression intra-oculaire et de la pression sanguine. Influence de la pression atmosphérique. *Arch. d'Ophthalm.* 22. 1902.
39. Coccius, Über die Ernährungsweise der Hornhaut etc. *Leipzig* 1852.
40. Cohnheim, J., Vorlesungen über allgemeine Pathologie. 2. Aufl. 1882.
41. Cohnheim, O., Über die Resorption im Dünndarm und der Bauchhöhle. *Zeitschr. f. Biol.* 37 u. ff.
42. Cohnstein, Zur Lehre von der Transsudation. *Virchows Arch.* 135.
43. — Weitere Beiträge zur Lehre von der Transsudation und zur Theorie der Lymphbildung. *Pflügers Arch.* 59.
44. Collins, Treacher, The glands of the ciliary body in the human eye. *Transact. of the ophthalm. soc. of the unit. Kingdom* 1890/91.
45. Collins, W. J., The composition of the human lens in health and in cataract. *Ophthalm Rev.* 1889.
46. Demaria, Experimentelle Untersuchungen über antitoxische Wirkung der Tränen gegenüber dem Diphtherietoxin. *Klin. Monatsbl. f. Augenh.* 1904.
47. Denissenko, Zur Frage der Ernährung der Cornea. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* 1882.
48. Deutschmann, Untersuchungen zur Pathogenese der Katarakt. v. Graefes Arch. f. Ophthalm. 23, 3. 1877.
49. — Klinische und experimentelle Beiträge zur Resorption pathologischer Inhaltsmassen in der vorderen Augenkammer. v. Graefes Arch. f. Ophthalm. 24, 2. 1878.
50. — Zur Regeneration des Humor aqueus nach Entleerung desselben aus der vorderen Augenkammer. v. Graefes Arch. f. Ophthalm. 25, 1. 1879.
51. — Fortgesetzte Untersuchungen zur Pathogenese der Katarakt. v. Graefes Archiv f. Ophthalm. 25, 2. 1879.
52. — Zur Wirkung wasserentziehender Stoffe auf die Kristalllinse. *Pflügers Arch.* 20. 1879.
53. — Über die Quelle des Humor aqueus im Auge. v. Graefes Arch. f. Ophthalm. 23, 3. 1880.
54. — Entsteht die diabetische Katarakt beim Menschen infolge von Wasserentziehung der Linse seitens zuckerhaltiger Augenflüssigkeit? *Pflügers Arch.* 22. 1880.
55. — Zur physiologischen Chemie der Augenflüssigkeiten. v. Graefes Arch. f. Ophthalm. 27, 2. 1881.
56. — Über nephritische Katarakt. v. Graefes Arch. f. Ophthalm. 29, 3. 1883.
57. Dogiel, Zur Kenntnis der Eiweissreaktion und von dem Verhalten des Albumins der lichtbrechenden Medien des Auges. *Pflügers Arch.* 19. 1879.

58. Donders, Imbibitionerscheinungen der Hornhaut und Sklerotika. v. Graefes Arch. f. Ophthalm. 3, 1. 1857.
59. Dor, De la production artificielle de la cataracte par la naphthaline. Rev. gén. d'ophthalm. 1887.
60. — Rôle du degré d'alcalinité des humeurs dans la pathogénie de la panopht. etc. Bull. et Mém. de la Soc. franç. d'ophthalm. 1901.
61. Doyon, Recherches sur les nerfs vaso-moteurs de la rétine. Arch. d. Physiol. norm. et path. 1890.
- 61a. Dreser, Über Diurese und ihre Beeinflussung durch pharmakologische Mittel. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 29. 1892.
62. v. Dungere, Die Antikörper. Jena 1903.
63. Ehrenthal, Kritisches und Experimentelles zur Lehre vom Flüssigkeitswechsel des Auges. Inaug.-Diss. Königsberg. 1887.
64. Ehrlich, P., Über provozierte Fluoreszenzerscheinungen am Auge. Deutsch. med. Wochenschrift. 1882.
65. Ellinger, Die Bildung der Lymphe. Ergebn. d. Physiol. 1902.
66. Ewald, Über eine Trübung der Kristalllinse, welche durch Erschütterung wieder aufgehoben wird. Pflügers Arch. 72. 1898.
- 66a. Fick, Medizinische Physik. Braunschweig 1885.
67. Fuchs, Beiträge zur normalen Anatomie des Augapfels. v. Graefes Arch. f. Ophthalm. 30, 4. 1884.
- 67a. —, Ablösung d. Aderhaut nach Staroperation. Sitzgber. d. ophth. Gesellsch. z. Heidelberg 1900.
68. Gatti, Alcuni ricerch. sui fenom. osmot. del cristallino. Ann. di Ottalm. 28. 1899.
69. — Studio comparativo fra i poteri del siero di sangue e degli umori endoculari. Annali di Ottalm. 31. 1902.
70. Geering, Über den Einfluss subkonjunktivaler Sublimat-Injektionen auf das Verhalten des vorderen Kammerwinkels. Inaug.-Diss. Basel. 1896.
71. van Geuns, Über Entstehung von Katarakt nach Unterbindung der Venae vorticosae. v. Graefes Arch. f. Ophthalm. 47, 2. 1898.
72. Gifford, Über die Lymphströme des Auges. Arch. f. Augenheilk. 16. 1886.
73. — Weitere Versuche über die Lymphströme des Auges. Arch. f. Augenheilk. 26. 1893.
74. Glax u. Klemensiewicz, Beiträge zur Lehre von der Entzündung. Sitzungsber. d. Akad. d. Wissensch. zu Wien. 1881.
75. Golowin, Untersuchungen über das spezifische Gewicht des Kammerwassers. v. Graefes Arch. f. Ophthalm. 49, 1. 1899.
76. — Über die Veränderungen des intraokularen Druckes bei Kompression der Karotis. Westnick. Ophthalm. 19. 1902. Ref.
77. Gosselin, Mém. sur le trajet intra-ocul. des liquides absorbés de la surface de l'oeil. Gazette hebdom. de Méd. et de Chir. 1855.
78. Gottwald, Über die Filtration von Eiweißlösungen durch tierische Membranen. Zeitschrift f. physiol. Chemie. 4. 1880.
79. Graser, Manometrische Untersuchungen über den intraokularen Druck und dessen Beeinflussung durch Atropin und Eserin. Inaug.-Diss. Erlangen. 1883.
80. Greeff, Neue Befunde zur Kenntnis des Flüssigkeitswechsels im Auge und zur Lehre von der Fibrinbildung im Kammerwasser. Sitzungsber. d. ophthalm. Gesellsch. zu Heidelberg. 1893.
81. — Befund am Corpus ciliare nach Punktion der vorderen Kammer. Arch. f. Augenheilk. 28. 1894.
82. — Lehrbuch der pathologischen Anatomie des Auges. (Orth: Spezielle pathol. Anat.) 1904/05.
83. Griffith, Criticism concerning recent views as to the secretory function of the ciliary body. Ophthalm. Review. 13. 1894.
84. Groenholm, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung des Eserins auf den Flüssigkeitswechsel und die Zirkulation im Auge. v. Graefes Arch. f. Ophthalm. 49, 3. 1900.
85. Gruber, Beiträge zur Kenntnis der Hornhautzirkulation. v. Graefes Arch. f. Ophthalm. 40, 4. 1894.

86. Gruber, Physikalische Untersuchungen über Augendruck und Augenspannung. Arch. f. Augenheilkunde. 33 u. 35. 1896/97.
87. Gruenhagen, Untersuchungen, den intraokularen Druck betreffend. Zeitschr. f. ration. Med. 1866.
88. — Mechanische Reizung der Ram. ophthalm. Berl. klin. Wochenschr. 1881.
89. — Zur Chemie des Humor aqueus. Pflügers Arch. 41. 1887.
90. — u. Jesner, Über Fibrinproduktion nach Nervenreizung. Zentralbl. f. prakt. Augenheilkunde. 4. 1880.
91. Gutmann, Über die Lymphbahnen der Kornea. Arch. f. mikr. Anat. 32. 1888.
92. — Über die Natur des Schlemmschen Sinus und seine Beziehungen zur vorderen Augenkammer. v. Graefes Arch. f. Ophthalm. 41, 1. 1895.
93. Guttman, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen der Kali- und Natronsalze. Berl. klin. Wochenschr. 1865.
94. Hafkine, Recherches sur l'adaptation au milieu chez les infusoires et les bactéries. Annal. de l'institut. Pasteur. 1890.
95. v. Haller, Elementae physiologicae. Deutsche Übersetzung. 1772.
96. Hamburger, C., Besteht freie Kommunikation zwischen vorderer und hinterer Augenkammer? Verhandl. d. physiol. Gesellsch. in Berlin 1897/98 u. Zentralbl. f. prakt. Augenheilkunde. 1898.
97. — Beitrag zur Manometrie des Auges. Zentralbl. f. prakt. Augenheilk. 1898.
98. — Weitere Beobachtungen über den physiologischen Pupillenabschluss. Verhandl. der physiol. Gesellsch. in Berlin u. Deutsch. med. Wochenschr. 1899.
99. — Über die Quellen des Kammerwassers. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1900.
100. — Notizen zur vorstehenden Frage in der offenen Korrespondenz der Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1899 u. 1901.
101. — Zur Frage, woher das Kammerwasser stammt? Bericht üb. d. 30. Vers. d. ophthalm. Gesellsch. zu Heidelberg. 1902.
102. — Bemerkungen zu Lebers Darstellung der Zirkulationsverhältnisse des Auges. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1905.
103. Hamburger, H. J., Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medizinischen Wissenschaften. Wiesbaden 1902—1904.
104. Heine, Linsenschlottern und Linsenzittern. v. Graefes Arch. f. Ophthalm. 47.
105. — Über den Einfluss des intraarteriellen Druckes auf Pupille und intraokularen Druck. Klin. Monatsbl. 1902.
106. — Die Cyklodialyse, eine neue Glaukomoperation. Deutsche med. Wochenschrift. 1905.
107. Heisrath, Über den Zusammenhang der vorderen Augenkammer mit den vorderen Ciliaren. Arch. f. mikr. Anat. 15. 1878.
108. — Über die Abflusswege des Humor aqueus mit besonderer Berücksichtigung des sog. Fontanaschen und Schlemmschen Kanals. v. Graefes Arch. f. Ophthalm. 26, 1. 1880.
109. Helbron, Beitrag zur Frage der Naphthalinwirkung auf das Auge. Zeitschr. f. Augenheilkunde. 2. 1899.
110. v. Helmholtz, Handbuch der physiologischen Optik. 2. Aufl. 1896.
111. Henle, Eingeweidelehre. S. 627. Braunschweig 1866.
- 111a. Hertel, Über die Folgen der Exstirpation des Ggl. cerv. supr. bei jungen Tieren. v. Graefes Arch. f. Ophthalm. 49, 2. 1899.
112. Herzog, Über das osmotische Verhalten der Netzhaut. Berl. ophthalm. Gesellsch. (Zeitschrift f. Augenheilk.). 1904.
113. Hess, Über die Naphthalinveränderungen im Kaninchenauge und über die Massagekatarakt. Sitzungsber. d. ophthalm. Gesellsch. zu Heidelberg. 1887.
114. — Über Linsentrübungen in ihren Beziehungen zu Allgemeinerkrankungen. Samml. zwangl. Abhandl. z. Augenheilk. 1. 1896.
115. — Arbeiten auf dem Gebiete der Akkomodationslehre. v. Graefes Arch. f. Ophthalm. 42—46. 1896—98.

116. Hess, Pathologie und Therapie des Linsensystems. Gräfe-Saemisch: Handb. d. ges. Augenheilk. 2. Aufl. 1905.
117. Heubel, Über die Wirkung wasseranziehender Stoffe insbesondere auf die Kristalllinse. Pflügers Arch. 20. 1879.
118. — Bemerkungen zu Deutschmanns Aufsatz. Nr. 52. Pflügers Archiv. 21. 1880.
119. Hilbert, Über die Aufnahme von Jodpräparaten in die Gewebe des Körpers, speziell in die Augenflüssigkeiten. Sitzungsber. d. phys.-ökonom. Gesellsch. zu Königsberg. 1883.
120. Hill, The physiology and pathology of the cerebral circulation. London 1896.
121. v. Hippel, A. u. Gruenhagen, Über den Einfluss der Nerven auf die Höhe des intraokularen Druckes. v. Graefes Arch. f. Ophthalm. 14, 3, 15, 1 u. 16, 1. 1869–1870.
122. v. Hippel, E., Die klinische Diagnose von Endothelveränderungen der Kornea usw. Sitzungsber. d. ophthalm. Gesellsch. zu Heidelberg. 1898.
123. — Die Ergebnisse meiner Fluoresceinmethode zum Nachweis von Erkrankungen des Hornhautendothels usw. v. Graefes Arch. f. Ophthalm. 54. 1902.
124. Hirschberg, Zur Beeinflussung des Augendruckes durch den Trigeminus. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1875.
125. His, Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der Kornea. Basel 1856.
126. Hoeltzke, Experimentelle Untersuchungen über den Druck in der Augenkammer. v. Graefes Arch. f. Ophthalm. 29, 2. 1883.
127. van der Hoeve, Über die schädliche Wirkung des β -Naphthols in therapeutischen Dosen auf das menschliche Auge. v. Graefes Arch. f. Ophthalm. 53. 1901.
- 127a. Hofmeister, Zur Lehre von der Wirkung der Salze. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. 27, 28. 1890/91.
128. Hoppe-Seyler, Physiologische Chemie. 3. 1881.
129. Hoesch, Ehrlichs Methylenblaumethode und ihre Anwendung auf das Auge. v. Graefes Arch. f. Ophthalm. 87, 3. 1891.
130. v. Jaeger, Über die Einstellungen des dioptrischen Apparates. (Chemische Analysen von Kletzinsky.) Wien 1861.
131. Janin, Abhandlungen und Betrachtungen über das Auge und dessen Krankheiten. Deutsche Übersetzung. Berlin 1788.
132. Jesner, Der Humor aqueus des Auges in seinen Beziehungen zu Blutdruck und Nervenreiz. Pflügers Arch. 23. 1880.
133. Jones, Bence, On the rate of passage of crystalloids into and out of the vascul. and non vascul. textures of the body. Proceed. of the R. Soc. 1865.
134. Ischreyt, Zur Mechanik der Sklera. v. Graefes Arch. f. Ophthalm. 46, 3. 1898.
135. — Anatomische und physikalische Untersuchungen der Rindersklera. v. Graefes Arch. f. Ophthalm. 48. 1899.
136. Kisielow, Zur Frage über die Durchdringbarkeit von Flüssigkeiten durch die Hornhaut des lebenden Menschen. Russ. Inaug.-Diss. Petersburg 1869. Ref.
137. Klemensiewicz, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis des normalen und pathologischen Blutstroms. Sitzungsber. d. Akad. d. Wissensch. zu Wien. 1886.
138. Klingmann, Über die Pathogenese des Naphthalinstars. Virchows Archiv. 149. 1897.
139. Knapp, P., Über Heilung von Linsenwunden beim Frosch, Fisch, Kaninchen und bei der Ziege. Zeitschr. f. Augenheilk. 3 u. 4. 1900.
140. Knies, Über Resorption von Blut in der vorderen Augenkammer. Sitzungsber. d. ophthalm. Gesellsch. 1874 u. Virchows Archiv. 62.
141. — Zur Lehre von den Flüssigkeitsströmungen im lebenden Auge und in den Geweben überhaupt. Virchows Archiv 64 u. Sitzungsber. d. ophthalm. Gesellsch. 1875.
142. — Über das Glaukom (I u. II). v. Graefes Archiv f. Ophthalm. 22, 3 u. 23, 2. 1876/77.
143. — Über die Ernährung des Auges und die Ausflusswege der intraokularen Flüssigkeiten. Archiv f. Augenheilk. 7. 1878.

144. Knies, Über die vorderen Abflusswege des Auges und die künstliche Erzeugung von Glaukom. *Archiv f. Augenheilk.* 28. 1894.
145. Koehnhorn, De cataracta aquae inopia effecta. *Gryphiae* 1858.
146. Koenigstein, Über den Canalis Schlemmii. v. Graefes *Archiv f. Ophthalm.* 26, 2. 1880.
147. Koerner, Die Transfusion im Gebiete der Kapillaren und deren Bedeutung für die organischen Funktionen im gesunden und kranken Organismus. *Wiener med. Ztg.* 1873.
148. Kolinski, Zur Lehre von der Wirkung des Naphthalins auf das Auge und über den sog. Naphthalinstar. v. Graefes *Archiv.* 35, 2. 1890.
149. v. Korányi, Physiologische und klinische Untersuchungen über den osmotischen Druck tierischer Flüssigkeiten. *Zeitschr. f. klin. Med.* 33/34. 1897/98.
150. Koster, Beiträge zur Lehre vom Glaukom. v. Graefes *Archiv f. Ophthalm.* 41, 2. 1895.
151. — Beiträge zur Tonometrie und Manometrie des Auges. v. Graefes *Archiv f. Ophthalm.* 41, 2. 1895.
152. — Bemerkungen zur Manometrie des Auges. *Zentralbl. f. prakt. Augenheilk.* 1898.
153. — Die Möglichkeit der Filtration durch Iris und Chorioidea und durch die Linsenkapsel. *Archiv f. Augenheilk.* 38. 1899.
154. — Eine Methode zur Bestimmung der Änderungen, welche in der Gestalt des Auges bei Änderung des intraokularen Druckes auftreten. v. Graefes *Archiv f. Ophthalm.* 49, 3. 1900.
155. — Weitere Versuche über Filtration durch frische tierische Gewebe. v. Graefes *Archiv f. Ophthalm.* 51, 2. 1900.
156. — Über die Beziehung der Drucksteigerung zu der Formveränderung und der Volumzunahme am normalen menschlichen Auge etc. v. Graefes *Archiv f. Ophthalm.* 52. 1901.
- 156a. Kreidl u. Mandl, Experimentelle Beiträge zu den physiologischen Wechselbeziehungen zwischen Fötus und Mutter. *Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wissensch. in Wien.* 1904.
157. Kuhn, Zur Chemie des Humor aqueus. *Pflügers Archiv.* 41. 1887.
158. Kunde, Über Wasserentziehung und Bildung vorübergehender Katarakte. *Zeitschr. f. wissensch. Zoologie.* 8. 1857.
159. — Über die Einwirkung der Kälte auf die Linse. *Archiv f. Ophthalm.* 3, 2. 1857.
160. Kunst, Beiträge zur Kenntnis der Farbenzerstreuung und des osmotischen Druckes einiger brechender Medien des Auges. *Inaug.-Diss. Freiburg.* 1895.
161. Langer, Ist man berechtigt, den Perichorioidealraum und den Tenonschen Raum als Lymphräume aufzufassen? *Sitzungsber. d. Akad. d. Wissensch. zu Wien.* 1890.
162. Landerer, Die Gewebsspannung in ihrem Einfluss auf die örtliche Blut- und Lymphbewegung. *Leipzig* 1884.
163. Lapschinsky, Ein Beitrag zur Chemie des Linsengewebes. *Pflügers Archiv.* 13. 1876.
164. Laqueur, Über die Durchgängigkeit der Hornhaut für Flüssigkeiten. *Zentralbl. f. d. med. Wissensch.* 1872.
165. — Über Atropin und Physostigmin und ihre Wirkung auf den intraokularen Druck. v. Graefes *Archiv f. Ophthalm.* 23, 3. 1877.
166. — Über die Wirkungen des Kokains auf das Auge und ihre Beziehungen zum Nervus sympathicus. 18. *Wander-Vers. d. südd. Neurol. u. Irrenärzte. Baden-Baden* 1893.
167. Lauber, Beiträge zur Anatomie des vorderen Augenabschnittes der Wirbeltiere. *Merkel-Bonnet: Anat. Hefte.* 1901.
168. Leber, Über die Lymphwege der Hornhaut. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* 4. 1866.
169. — Zur Kenntnis der Imprägnationsmethode der Hornhaut und ähnlicher Gewebe. v. Graefes *Archiv f. Ophthalm.* 14, 3. 1868.
170. — Studien über den Flüssigkeitswechsel im Auge. v. Graefes *Archiv f. Ophthalm.* 19, 2. 1873.
171. — Über die Erkrankungen des Auges bei Diabetes mellitus (über den Zuckergehalt der Augenflüssigkeiten dabei). v. Graefes *Archiv f. Ophthalm.* 21, 3. 1875.

172. Leber, Die Ernährungs- und Zirkulationsverhältnisse des Auges. Graefe-Saemisch: Handb. d. ges. Augenheilk. 1. Aufl. 1876.
173. — Notiz über das Vorkommen von Fibringerinnungen im Gewebe der Hornhaut. v. Graefes Archiv f. Ophthalm. 35, 1 u. 2. 1889.
174. — Die Entstehung der Entzündung etc. Leipzig 1891.
175. — Bemerkungen in der Diskussion zu Greeffs Vortrag (Nr. 80). Sitzungsber. d. ophthalm. Gesellsch. zu Heidelberg. 1893.
176. — Der Circulus venosus Schlemmii steht nicht in offener Verbindung mit der vorderen Augenkammer. v. Graefes Archiv f. Ophthalm. 41, 1. 1895.
177. — Über den Flüssigkeitswechsel in der vorderen Augenkammer. Sitzungsber. d. ophthalm. Gesellsch. zu Heidelberg. 1895.
178. — Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse vom Flüssigkeitswechsel des Auges. Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. 1895.
179. — Über die Ernährungsverhältnisse des Auges. Bericht üb. d. 9. intern. Kongr. zu Utrecht. 1899.
180. — Die Zirkulations- und Ernährungsverhältnisse des Auges. Graefe-Saemisch: Handb. d. ges. Augenheilk. 2. Aufl. 2. 1903.
181. — Erwiderung auf die Bemerkungen Hamburgers. (Nr. 102.) Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1905.
182. — Zur Pathogenese der Katarakt. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1905.
183. — u. Krüchow, Studien über den Flüssigkeitswechsel im Auge (Fortsetzung). — Beiträge zur Kenntnis der Resorptionsverhältnisse der Hornhaut. v. Graefes Archiv f. Ophth. 20, 2. 1874.
184. Lehmann, Über den Humor aqueus des menschlichen Auges in physiol. u. pathol. Beziehung. v. Walthers Journ. d. Chir. u. Augenheilk. 84. 1845.
185. Leplat, De la régénération de l'humeur aqueuse après la paracentèse cornéenne. Annales d'Ocul. 97. 1887.
186. — Études sur la nutrition du corps vitré. Annal. d'Ocul. 98. 1887.
187. — Nouvelles recherches sur la circulation du liquide intra-oculaire. Annal. d'Ocul. 101. 1889.
188. Levaditi, Contribution à l'étude de l'anémie expérimentale, état de la cytase hémolytique dans le plasma des animaux normaux. Ann. de l'inst. Pasteur. 18. 1902.
189. Levinsohn, Über die freie Kommunikation zwischen Hinter- und Vorderkammer des Auges. Verhandl. d. phys. Ges. in Berlin. 1898/1899.
190. — Zur Frage der ständigen freien Kommunikation zwischen vorderer und hinterer Augenkammer. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1899.
191. — Notizen zur vorstehenden Frage, in der offenen Korrespondenz der Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1899 u. 1901.
- 191a. Lewandowsky, Zur Lehre von der Cerebrospinalflüssigkeit. Zeitschr. f. klin. Med. 40. 1900.
192. Liebrecht, Über Absonderung der Ernährungsflüssigkeit und über den Flüssigkeitsstrom im Auge. Allg. med. Zentralzeitung. 1895.
193. Lilienfeld, Der Übergang einiger Substanzen aus dem Konjunktivalsack in das Wasser der vorderen Augenkammer. Inaug.-Diss. Rostock 1873.
194. Lodato, Influenza del sistema nervoso sulla costituzione dell' umore acqueo. Influenza del simpatico cervicale. Arch. di Ottalm. 9. 1901.
195. Lohmeyer, Beiträge zur Histologie und Ätiologie der erworbenen Linsenstare. Zeitschrift f. ration. Med. 5. 1854.
196. Ludwig, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 2. Aufl. 1861.
197. Magnus, H., Experimentelle Studien über die Ernährung der Kristalllinse und über Kataraktbildung. v. Graefes Archiv f. Ophth. 36, 4. 1890.
198. Manca, La force osmotique de l'humeur aqueuse déterminée au moyen des hématocrites. Arch. ital. de biol. 30. 1898.
199. — u. Deganello, La force osmotique de l'humeur aqueuse déduite de son pouvoir de conserver les globules rouges. Arch. ital. de biol. 30. 1898.

200. Manca u. Ovio, Recherches sur la cataracte expérimentale spécialement en point de vue des propriétés diosmotiques de la lentille cristalline. Arch. ital. de biol. 29. 1898.
201. — — Études sur la cataracte expérimentale. Expériences sur la cataracte naphthalinique. Arch. ital. de biol. 34. 1900.
202. Marckwort, Experimentelle Studien über Läsionen des Nervus opticus. Archiv f. Augenheilk. 10. 1881.
203. Martini, Von dem Einfluss der Sekretionskrankheiten auf den menschlichen Körper. 1843.
204. Mellinger, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung subkonjunktival injizierter Kochsalzlösungen auf die Resorption aus der vorderen Kammer und dem Glaskörper. Archiv f. Augenheilk. 32. 1896.
205. — u. Bossalino, Experimentelle Studie über die Ausbreitung subkonjunktival injizierter Flüssigkeiten. Archiv f. Augenheilk. 31. 1895.
206. Memorsky (Mimocky), Über den Einfluss des intraokularen Druckes auf die Blutbewegung im Auge. — Experimentelle Beiträge zur Diffusion im Auge. v. Graefes Archiv f. Ophth. 11, 2. 1865.
207. Merian, Versuche über die Lymphwege des Auges. (Herausgeg. von His.) Archiv f. Anat. u. Phys. 1891.
208. Mermet, Étude expérim. sur l'absorption et la diffusion cornéennes. Thèse de Paris. 1897.
209. — Du rôle protecteur de l'épithélium cornéen dans l'exosmose oculaire. Compt. rend. d. l. soc. d. biol. 1897.
210. Méry, Sçavoir si le glaucoma et la cataracte sont deux différ. ou une seule et même maladie. Mém. de l'Acad. des Sc. 1707.
211. v. Michel, Beiträge zur näheren Kenntniss der hinteren Lymphbahnen des Auges. v. Graefes Archiv f. Ophth. 18, 1. 1872.
212. — Über den Einfluss der Kälte auf die brechenden Medien des Auges. Festschr. f. A. Fick. 1899.
213. — u. Wagner, Physiologisch-chemische Untersuchungen des Auges. v. Graefes Archiv f. Ophth. 32, 2. 1886.
214. Mitschell, Kataraktbildung durch Injektion von Zuckerlösung ins subkutane Zellgewebe. Österr. Zeitschr. f. prakt. Heilk. 1860.
215. v. Mörner, Untersuchungen der Proteinsubstanzen in den lichtbrechenden Medien des Auges. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 18. 1893.
216. Mooren u. Rumpf, Über Gefäßreflexe am Auge. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1880.
217. Morf, Experimentelle Beiträge zur Lehre von den Abflusswegen der vorderen Augenkammer. Inaug.-Dissert. Zürich. 1888.
218. Munk, J., „Filtration“. Eulenburgs Real-Enzyklopädie. 1895.
219. Naunyn u. Falkenheim, Über Hirndruck. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak. 22. 1887.
220. — u. Schreiber, Über Gehirndruck. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak. 14. 1881.
- 220a. Nernst, Theoretische Chemie. 3. Aufl. Stuttgart 1900.
221. Neuschüler, Simpatico e tensione oculare. Annali di Ottalm. 28. 1899.
222. Nicati, La glande de l'humeur aqueuse. Arch. d'Ophth. 10/11. 1890.
- 222a. —, L'hydrostatique oculaire. Arch. d'Ophth. 20. 1900.
- 222b. Nicolai, Die Tragkraft der Netzhaut. 1894 u. Compt. rend. d. IX. Congr. internat. d'Ophth. d'Utrecht. 1899.
223. Niewerth, Die elektrische Leitfähigkeit des Humor aqueus. Inaug.-Dissert. Rostock 1904.
224. Niesnamoff, Über die quantitativen Verhältnisse der Filtration und Sekretion des Kammerwassers. v. Graefes Archiv f. Ophth. 42, 4. 1896.
225. Nuel, The absorption of the aqueous humour through the anterior face of the iris. Ophth. Review. 1898.
226. — et Benoit, Voies d'élimination de l'humeur aqueuse dans la chambre antérieure. — Voies d'élimination de la lymphe au pôle postérieur de l'oeil. Compt. rend. d. IX. Congr. intern. d'Ophth. d'Utrecht. 1899.
227. Dieselben, Des voies d'élimination des liquides intraoculaires hors de la chambre antér. et au fond de l'oeil. Arch. d'Ophth. 20. 1899.

- 227a. Nuttall, Die bakterienfeindlichen Einflüsse des tierischen Körpers. *Zeitschr. f. Hygiene.* 6. 1899.
228. Orlow, Einige Versuche über Resorption in der Bauchhöhle. *Pflügers Archiv.* 59. 1895.
229. Ottolenghi, Sul passaggio del ioduro di potass. nei liqu. endocul. *Ann. di Ottalm.* 15. 1886.
230. Ovio, Considerazioni sulla nutrizione del vitreo. *Atti dell XI Congr. med. intern.* 1895.
231. — Studio critico e sperimentale sulla nutrizione del cristallino. 1900.
232. Panas, Études sur la nutrition de l'oeil. *Arch. d'Ophth.* 7. 1887.
- 232a. — Leçons sur les kératites. Paris 1876.
233. Parsons, The vaso-motor nerves of the eye. *Ber. d. X. intern. Ophth.-Kongresses zu Luzern.* 1904.
- 233a. Pauli, Untersuchungen über den Quellungsvorgang. *Pflügers Archiv.* 67, 71. 1897/98 u. *Ergebn. d. Physiol.* 1904.
234. Pautz, Beiträge zum Chemismus des Glaskörpers und des Humor aqueus. *Zeitschr. f. Biologie.* 31. 1895.
235. Peters, Über Konzentrationsveränderungen des Kammerwassers bei Naphthalin-Katarakt. *Ber. über d. 28. Vers. d. ophth. Gesellsch. zu Heidelberg.* 1900.
236. — Weitere Beiträge zur Pathologie der Linse. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* 1901.
237. — Über Veränderungen an den Ciliarepithelien bei Naphtalin- und Ergotinvergiftung. *Ber. über d. 30. Vers. d. ophth. Gesellsch. zu Heidelberg.* 1902.
238. — Weitere Beiträge zur Pathologie der Linse. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* 1904.
239. — Zur Pathogenese des Katarakt. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* 1905.
240. Pfister, Über die Ernährung der Linse. *Korrespondenzbl. f. schweiz. Ärzte.* Febr. 1904.
241. Pflüger, Zur Ernährung der Kornea. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* 1882.
242. — Zur Lymphzirkulation im Auge. *Archiv f. Augenheilk.* 38. 1894.
243. — Über die Einwirkung der Mydriatica und Miotica auf den intraokularen Druck unter physiol. Verhältnissen. *Sitzungsber. d. ophth. Gesellsch. zu Heidelberg.* 1885.
244. Polano, Experimentelle Beiträge zur Biologie der Schwangerschaft. *Habilitationsschr. Würzburg* 1904.
245. Portes, Étude du corps vitré. *Journ. de l'Anat. et de la Physiol.* 16. 1880.
246. Rählmann, Über die Netzhautablösung und die Ursache ihrer Entstehung. *v. Graefes Archiv f. Ophth.* 22, 4. 1876.
247. — Th. Lebers Erklärung der Netzhautablösung und die Diffusionstheorie kritisch verglichen. *Archiv f. Augenheilk.* 27. 1893.
- 247a. Ransom, Die Injektion von Tetanustoxin bzw. Antitoxin in den subarachnoidalen Raum (Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit nach intravenöser Injektion). *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 31. 1900.
248. v. Recklinghausen, Die Lymphgefäße und ihre Beziehung zum Bindegewebe. 1862.
249. — Über die Saftkanälchen der Hornhaut. *Anst. Anzeiger.* 1888.
250. Reid, W., A general account of the processes of diffusion, osmosis and filtration. *Schäfers Text-Book of Physiol.* 1898.
251. Reinstein, Beteiligt sich die vordere Irisfläche an der Absonderung des Humor aqueus? *Inaug.-Dissert.* Halle 1903.
252. Retzius, Über den Bau des Glaskörpers etc. *Biol. Unters.* 1894.
253. Richardson, Über künstliche Kataraktbildung. *Österr. Zeitschr. f. prakt. Heilk.* 1860.
254. Riesenfeld, Zur Frage über die Transfusionsfähigkeit der Kornea und der Resorption aus der vord. Augenkammer. *Inaug.-Dissert.* Berlin. 1870.
255. Rindfleisch, Experimentelle Untersuchungen über die bei der eitrigen Chorioiditis auftretende Herabsetzung des intraokularen Drucks. *v. Graefes Archiv f. Ophth.* 33, 2. 1892.
256. Römer, Die Durchblutung der Hornhaut. *Samml. zwangl. Abhandl. z. Augenheilk.* 2. 1899.
257. — Metastatische Ophthalmie bei Hydrophthalmus congenitus. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilkunde.* 1902.

258. Römer, Über einige Beziehungen des Auges zur Immunität. Sitz.-Ber. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg. 1902.
259. — Experimentelle Grundlagen für klinische Versuche einer Serumtherapie des Ulcus corneae. v. Graefes Archiv f. Ophth. 54, 1. 1902.
260. — Zur Physiologie der Hornhauternährung. Ber. üb. d. 31. Vers. d. ophth. Ges. zu Heidelberg. 1903.
261. — Arbeiten aus dem Gebiet der sympathischen Ophthalmie. II. v. Graefes Archiv f. Ophth. 56, 2. 1903.
262. — Die Ehrlichsche Seitenkettentheorie und ihre Bedeutung f. d. medicin. Wissensch. Wien 1904.
263. — Die Pathogenese der Cataracta senilis vom Standpunkt der Serumforschung. v. Graefes Archiv f. Ophth. 60, 2. 1905.
264. Roth, Über die Permeabilität der Kapillarwand und deren Bedeutung für den Austausch zwischen Blut und Gewebsflüssigkeit. Archiv f. Anat. u. Phys. 1899.
265. Rüte, Versuche über die Kalabarbohne. Archiv f. Heilk. 5. 1864.
266. De Ruiter, Diss. phys.-med. de actione belladonnae in iride. Traj. ad. Rhen. 1853.
267. Runeberg, Über die Filtration von Eiweißlösungen durch tierische Membranen. Archiv der Heilkunde. 1877.
268. Russi, Die Umschnürung des Nerv. opt. und ihre Folgen fürs Auge. Inaug.-Diss. Bern 1880.
269. Rymowitsch, Sur les propriétés bactéricides des larmes et du liquide de la chambre antérieure de l'oeil. Arch. russes de Path. 1902. Ref.
270. Sala, Über Veränderungen an den Ciliarepithelien bei Naphthalinvergiftung. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1903.
271. Salffner, Zur Pathogenese des Naphthalinstares. v. Graefes Archiv f. Ophth. 59, 3. 1904.
272. Sattler, Anmerkung zur Arbeit von Staderini über die Abflusswege des Humor aqueus. v. Graefes Archiv f. Ophth. 87, 3. 1891.
273. Schieck, Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Flüssigkeitswechsel im Auge. v. Graefes Archiv f. Ophth. 31, 2. 1885.
274. Schirmer, Experimentelle Studie über reine Linsenkontusionen. Inaug.-Dissert. Greifswald 1887.
275. — Experimentelle Studie über die Förstersche Maturation der Katarakt. v. Graefes Archiv f. Ophth. 34, 1. 1888.
276. — Studien zur Physiologie und Pathologie der Tränenabsonderung. v. Graefes Archiv f. Ophth. 56, 2. 1903.
277. Schlegel, Manometrische Untersuchungen über die Beeinflussung des intraokularen Drucks durch Pilocarpin. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 20. 1886.
278. Schmidt, W., Versuche über Filtrationsgeschwindigkeit verschiedener Flüssigkeiten durch tierische Membranen. Poggendorffs Annal. 99. 1856.
279. — Über die Beschaffenheit des Filtrates bei Filtration von Gummi-, Eiweiß-, Kochsalz-, Harnstoff- und Salpeterlösungen durch tierische Membranen. Poggendorffs Annal. 114. 1861.
280. Schnabel, Beiträge zur Lehre vom Glaukom. Archiv f. Augenheilk. 15. 1885.
281. Schöler, Experimentelle Studie über Flüssigkeitsausscheidung aus dem Auge. v. Graefes Archiv f. Ophth. 25, 4. 1879.
282. — Über Filtration und Diffusion der Netzhaut und Aderhaut. Jahresber. der Augenkl. v. Schöler. 1881.
283. — u. Uthoff, Das Fluorescein in seiner Bedeutung für den Flüssigkeitswechsel des Auges. Jahresber. d. Augenkl. v. Schöler. 1881.
284. Schreiber, Über vitale Indigkarminfärbung der Hornhaut etc. v. Graefes Archiv f. Ophth. 58, 2. 1904.
285. v. Schultén, Experimentelle Untersuchungen über die Zirkulationsverhältnisse des Auges und über den Zusammenhang zwischen den Zirkulationsverhältnissen des Auges und des Gehirns. v. Graefes Archiv f. Ophth. 30, 3—4. 1884.

286. Schwalbe, Untersuchungen über die Lymphbahnen des Auges und ihre Begrenzungen. I, II. Arch. f. mikrosk. Anat. 6. 1870.
287. — Lehrbuch der Anatomie der Sinnesorgane. 1887.
288. Schweigger-Seydel, Über die Hornhaut des Auges. Ber. d. sächs. Ges. d. Wissensch. z. Leipzig. 1869.
- 288a. Senator, Über Transsudation u. über den Einfluss d. Blutdrucks auf d. Beschaffenheit d. Transsudate. Virchows Arch. 111. 1888.
289. Sinclair, A., The pathology of idiopathic detachment of the retina. Journ. of Pathology. 1901.
290. Sinclair, J., Experimentelle Untersuchungen zur Genese der erworbenen Kapselkatarakt. Inaug.-Diss. Zürich 1876.
291. Smith, Priestley, On the growth of the crystalline lens. Transact. of the Ophth. Soc. 1883.
292. — Glaucoma-Pathology. Bericht d. 7. internat. ophth. Kongr. zu Heidelberg. 1888.
293. — On the escape of fluid from the aqueous and vitr. chambers under different pressures. Ophth. Review. 1888.
- 293a. Spiro, Über physikalische u. physiologische Selektion. Habilit.-Schrift. Strassburg 1897.
294. Staderini, Über die Abflüsse des Humoraqueus. v. Graefes Arch. f. Ophth. 37, 3. 1891.
295. Stellwag v. Carion, Der intraokulare Druck und die Innervationsverhältnisse der Iris. Wien 1863.
296. Stilling, Zur Theorie des Glaukoms. v. Graefes Archiv f. Ophth. 14, 3. 1868.
297. — Diskussionsbemerkung zum Vortrage Pagenstechers über das Glaukom. Verhdl. d. ophth. Gesellsch. zu Heidelberg. 1877.
298. — Über die Genese des Glaukoms. Verhdl. d. ophth. Gesellsch. zu Heidelberg. 1885.
299. — Über die Pathogenese des Glaukoms. Arch. f. Augenheilkde. 16. 1886.
300. Stock, Ein klinischer Beitrag zur Frage der Sekretion des Kammerwassers nach Punktion der Vorderkammer. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1905.
301. Stocker, Über den Einfluss der Mydriatica und Miotica auf den intraokularen Druck unter physiologischen Verhältnissen. v. Graefes Arch. f. Ophth. 33. 1887.
302. Straub, Über die Chorioidea als elastisches Organ im normalen und kranken Auge. Ber. d. 7. intern. ophth. Kongr. zu Heidelberg. 1888.
303. — Fluoresceinlösung als ein diagnostisches Hilfsmittel für Hornhauterkrankungen. Zentralbl. f. prakt. Augenh. 1888.
304. — Über das Gleichgewicht der Gewebs- und Flüssigkeitsspannungen im Auge. v. Graefes Archiv f. Ophth. 35, 2.
305. Sweet, A study of an hemolytic complement found in the serum of the rabbit. Zentralbl. f. Bakteriöl. 33. 1903.
306. Szulislawski, Experimentelle Untersuchungen über die Sekretion des Kammerwassers (polnisch). Przegląd lekarski 1900. Refer.
307. Tichomiroff, Material zum Studium der Frage über die Diffusionserscheinungen der lebenden Hornhaut. Russ. Inaug.-Diss. Petersburg 1807. Referat.
308. Tigerstedt u. Santesson, Einige Betrachtungen und Versuche über d. Filtration in ihrer Bedeutung für d. Transsudationsprozesse. Mitteilg. aus d. physiol. Labor. i. Stockholm. 1886.
309. Tornabene, L'indice di refrazione dell' umore acqueo nell' occhio irritato ed in quello opposto. Arch. di Ottalm. 9. 1902.
310. — Influenza dell' iridectomia dei miotici etc. sul passaggio nella camera ant. di alc. sostanze iniettate sotto la cute. Arch. di Ottalm. 1904.
- 310a. Traube, Theorie d. Osmose und Narkose. Pflügers Arch. 105. 1904.
311. Troncoso, Uribe, Pathogénie du glaucome. Ann. d'Ocul. 126. 1901.
312. — Investigations expérim. sur la tension intraoc. à Mexico. La cliniqueophth. 1901.
313. — La composition de l'humeur aqueuse dans les cas de cataracte sénile. Annal. d'Ocul. 130. 1903.
314. Tueckermann, Über die Vorgänge bei der Resorption in die vordere Kammer injizierter körniger Farbstoffe. v. Graefes Archiv f. Ophth. 33, 3. 1892.
315. Tuerk, Untersuchung über die Entstehung des physiologischen Netzhautvenenpulses. v. Graefes Archiv f. Ophth. 48, 3. 1899.

316. Ulrich, Zur Anatomie und Physiologie des Canalis Petiti und der anstossenden Gewebe. v. Graefes Archiv f. Ophth. 26, 2. 1880
317. — Über die Ernährung des Auges. v. Graefes Archiv f. Ophth. 26, 3. 1880.
318. — Beitrag zu den Untersuchungen über den Flüssigkeitswechsel im Auge mittelst subkutaner Fluorescein-Injektionen. Archiv f. Augenheilkde. 12. 1888.
319. — Studien über die Pathogenese des Glaukoms. v. Graefes Arch. f. Ophth. 30, 4. 1884.
320. — Neue Untersuchungen über die Lymphströmung im Auge. Archiv f. Augenheilkunde. 20. 1889.
321. — Über experimentelles Glaukom beim Kaninchen. Archiv f. Augenheilkde. 25. 1892.
322. — Über die Abflusswege des Glaskörpers. Naturw.-med. Verein in Strassburg. 1896. Wien. klin. Woch.
323. — Einiges zur Flüssigkeitsbewegung im Auge. Sitzungaber. d. ophth. Ges. zu Heidelberg. 1896.
324. — Zur Ernährung der Hornhaut. Archiv f. Augenheilkde. 36. 1897.
325. — Über die Durchlässigkeit der Iris und der Linsenkapsel für Flüssigkeit. Archiv f. Augenheilk. 36. 1897.
326. Uly, Recherches sur la nutrition de l'oeil et la cataracte naphthalinique. Thèse de Bordeaux. 1897.
327. — La nutrition du cristallin. Arch. d'Ophth. 18. 1898.
328. — Sécretion et excretion des liquides intra oculaires. Ibid.
329. — Recherches expérimentales sur la pénétration dans l'oeil des collyres aqueux d'iodure de potassium. Compt. rend. d. l. société d. biol. 1898.
330. Valenti, Ricerche sperimentali sul potere emilitico dell' umore acqueo. Arch. di Ottalm. 10. 1903.
331. Virchow, R., Notiz über den Glaskörper. Virchows Archiv. 4. 1852.
332. Virchow, H., Zapfen, Leiste, Polster, Gefässe im Glaskörper von Wirbeltieren sowie damit in Verbindung stehende Fragen. Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. 10. 1900.
333. Wagenmann, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der Zirkulation in den Netzhaut- und Aderhautgefässen auf die Ernährung des Auges. v. Graefes Archiv f. Ophth. 36, 4. 1890.
334. Wahlfors, Über Druck und Druckmessungen im menschlichen Auge. Bericht des 7. intern. Ophth.-Kongr. in Heidelberg. 1888.
335. Waldeyer, Mikroskopische Anatomie der Kornea, Sklera etc. Graefe-Sämisch, Handb. d. ges. Augenheilk. 1. Aufl. 1874.
336. Weber, Die Ursache des Glaukoms. v. Graefes Archiv f. Ophth. 23, 1. 1877.
337. — Über pathologische Veränderungen, welche dem Glaukom vorhergehen oder dasselbe verursachen. Transact. of the 7. intern. med. Kongr. London. 1881.
338. Weiss, L., Zur Flüssigkeitsströmung im Auge. Verh. d. naturh.-med. Ver. zu Heidelberg. 1877.
339. — Über die Abflusswege der intraokularen Flüssigkeiten. v. Graefes Archiv f. Ophth. 25, 2. 1879.
340. Weiss, O., Die Ernährung und Zirkulation des Auges. Nagel: Handb. d. Physiol. d. Menschen. 1905.
341. Wessely, Experimentelle Untersuchungen über Reizübertragung von einem Auge zum andern. v. Graefes Archiv f. Ophth. 50, 1. 1900.
342. — Über die Wirkung des Suprarenins auf das Auge. Ber. üb. d. 28. Vers. d. ophth. Ges. zu Heidelberg. 1901.
343. — Experimentelles über subkonjunktivale Injektionen. Deutsche med. Wochenschrift. 1903.
344. — Zur Kenntnis der Wirkung lokaler Reize und lokaler Wärme-Applikation (nach Experimenten am Auge). Archiv f. klin. Chir. 71. 1903.
345. — Über die Resorption aus dem subkonjunktivalen Gewebe etc. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. 49. 1903.
346. — Über die Fluoresceinerscheinungen am Auge und die Ausscheidung des Fluoresceins aus dem Körper. Verh. d. phys. Ges. zu Berlin. 1903.

347. Wessely, Demonstration von künstlich an Tieren erzeugten Netzhautablösungen. Ber. üb. d. X. intern. Ophth.-Kongr. zu Luzern. 1904.
348. — Zur Wirkung des Adrenalins auf Pupille und Augendruck. Zeitschr. f. Augenheilk. 18. 1905.
349. — Kas. Beitr. zur Wirkung des Druckverbandes bei Netzhautablösung. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1905.
- 349a. Vidal u. Sicard, Étude sur le sérodiagnostic et sur la réaction agglutinante chez les typhiques. Annal. de l'instit. Pasteur. 1897.
350. v. Wittich, Über Eiweissdiffusion. Über Harnsekretion und Albuminurie. Müllers Archiv 1856 u. Virchows Archiv. 10. 1856.
351. Wysotzky, Über die Diffusionsfähigkeit der Hornhaut im lebenden Organismus. Russ. Inaug.-Diss. Moskau 1866. Referat.
352. Ziegler, Über die Mechanik des normalen und pathologischen Hirndrucks. Verhandl. d. deutsch. Ges. f. Chir. 1891.
353. Zinn, Descriptio anatomica oculi humani. (Natura et fontes humoris aquei.) Göttingen 1755.

Einleitung.

Wenn im folgenden der Versuch gemacht werden soll, im Rahmen der „Ergebnisse der Physiologie“ einen Überblick über die Lehre vom Flüssigkeitswechsel des Auges zu geben, so, wie sie sich nach dem augenblicklichen Stande der Wissenschaft gestaltet, so ist damit von vornherein gesagt, dass es sich hierbei nicht um eine Darstellung des ganzen Gebietes handeln soll. Denn die Lehre vom intraokularen Flüssigkeitswechsel ist in vieler Hinsicht ein Kapitel der praktischen Augenheilkunde, ja, im ganzen betrachtet, mehr ein Kapitel dieser, als der Physiologie.

Das lehrt schon ein Blick auf die historische Entwicklung.

Denn während bis in die zweite Hälfte des 19. Jahrhunderts hinein die Kenntnisse von den Ernährungsverhältnissen des Auges kaum wesentlich weiter gediehen waren, als sie zu v. Hallers Zeiten gewesen, sehen wir in dem Momente die wissenschaftliche Forschung sich diesem Gebiete mit Eifer zuwenden, als die praktische Augenheilkunde sich dank den immensen an die Erfindung des Augenspiegels sich anschliessenden Fortschritten zu einer eigenen Disziplin entwickelt und dadurch das Bedürfnis gezeitigt hatte, die Ernährung des Auges in Hinblick auf Pathologie und Therapie näher kennen zu lernen. Schon allein die Versuche, das Dunkel, das über einer der verderblichsten Erkrankungen des Auges, dem Glaukom, lagerte, zu lichten, haben, wie ein flüchtiger Blick auf das unserem Referate vorgestellte Literaturverzeichnis zeigen kann, einen der allerbedeutendsten Anteile unter den Untersuchungen eingenommen, denen wir die wesentliche Förderung unserer Kenntnisse vom Flüssigkeitswechsel verdanken.

Aber auch für die späteren Untersuchungen, nachdem sich unser Gegenstand bereits zu einem eigenen Forschungsgebiete entwickelt hatte, ist die

Beziehung zur praktischen Ophthalmologie stets die wichtigste geblieben und nur relativ selten hat sich die Physiologie diesem Thema zugewendet. Damit soll nicht gesagt sein, dass nicht von vornherein auch die allgemein-physiologischen und -biologischen Fragen ihre Berücksichtigung gefunden hätten. Im Gegenteil, schon in den Arbeiten, die wir als die grundlegenden auf unserem Gebiete zu bezeichnen haben — es sind hier anerkanntermassen in erster Linie die Untersuchungen Lebers zu nennen — nehmen die Beziehungen zur allgemeinen Physiologie bereits einen hervorragenden Platz ein.

Eine so umfassende Darstellung der gesamten Ernährungs- und Zirkulationsverhältnisse des Auges nun auch gerade aus einem der letzten Jahre von der Hand des eben genannten Autors (180) vorliegt, und so unzweifelhaft auch der Physiologe in diesem Werke alles für ihn Wissenswerte finden wird, so liegt meines Erachtens doch das Bedürfnis vor, aus dem so grossen Gebiet einmal nur gerade das zusammenzustellen, was von allgemein-physiologischem Interesse ist, und zwar von den besonderen sich hierbei ergebenden Gesichtspunkten aus.

Wird durch diese Beschränkung einerseits der Stoff der Darstellung vermindert und diese selbst hierdurch erleichtert, so wird dieselbe andererseits auch gerade durch denselben Umstand erschwert. Denn für den, der nicht selbst Physiologe von Fach ist, wird es kaum möglich sein, dem gegenwärtigen Stande der physiologischen Wissenschaft und den Forderungen, die dementsprechend die Physiologen an eine solche Darstellung stellen können gerecht zu werden. Sollte daher mein Versuch, der, in dieser speziellen Weise, meines Wissens der erste auf unserem Gebiete ist, hinter dem von mir Beabsichtigten zurückbleiben, so möchte ich deswegen von vornherein um Nachsicht gebeten haben.

Wenn ich denjenigen Zeitfragen Rechnung zu tragen mich bemühe, die augenblicklich die physiologische Forschung am meisten bewegen, so glaube ich nicht fehlzugehen, wenn ich zwei Fragen in den Vordergrund meiner Abhandlung stelle. Erstens die Frage:

In welchem Verhältnis stehen die Vorgänge des Flüssigkeitszu- und abflusses im Auge zu unseren augenblicklichen Vorstellungen vom Wesen der Absonderung und Aufsaugung im allgemeinen? Was können wir aus der genauen Kenntnis der intraokularen Flüssigkeitsbewegung für diejenige anderer Sekretions- und Resorptionsprozesse lernen und umgekehrt?

Da in unseren allgemeinen Anschauungen über diese Vorgänge dank der zahlreichen Untersuchungen des letzten Dezenniums eine gewisse Klärung eingetreten, speziell der Streit, wie weit rein physikalische Vorgänge (Filtration und Osmose), wie weit mehr vitale, d. h. noch unaufgeklärte physikalische Prozesse in den Zellen daran beteiligt sind, zu einem, man kann zwar nicht sagen Resultat, aber doch wenigstens vorläufigen Abschluss gelangt ist, so

ist, glaube ich, der gegenwärtige Zeitpunkt besonders geeignet, einen Vergleich zwischen den Ergebnissen dieser allgemeinen Untersuchungen und den speziellen zu ziehen, die von ersteren unabhängig seit Jahren am Auge ausgeführt worden sind.

Die zweite nicht minder wichtige und nicht minder zeitgemässe Frage scheint mir die zu sein:

Was lehren uns die Ernährungsvorgänge an den durchsichtigen und dadurch eine Sonderstellung einnehmenden Geweben des Auges in bezug auf die allgemein-biologischen und -physiologischen Fragen des Stoffwechsels der Gewebe?

In diesen letzteren Fragen ist im Gegensatz zu den eben erwähnten zur Zeit gerade alles in Fluss. Besonders sind es die Untersuchungen über die Bedeutung der Osmose sowie der chemischen Affinitäten im Sinne der Ehrlichschen Theorie, die daselbst im Vordergrund des Interesses stehen. Hier bietet nun gerade ein Teil der Gewebe des Auges dank ihrer Durchsichtigkeit und Gefässlosigkeit abweichende und besonders günstige Untersuchungsbedingungen. Wir werden daher sehen, dass speziell in dieser Beziehung die in den letzten Jahren am Auge angestellten experimentellen Untersuchungen wichtige Fortschritte ergeben haben.

Unsere Abhandlung würde demnach in zwei Hauptabschnitte sich gliedern:

1. Die Beziehungen des intraokularen Flüssigkeitswechsels zur Lehre von der Absonderung und Aufsaugung im allgemeinen.
2. Die Beziehungen der Ernährung der durchsichtigen Gewebe des Auges zur Ernährung der Gewebe überhaupt.

Ehe wir aber in die Darstellung des ersten Abschnittes eintreten können, müssen noch sehr wichtige Grundfragen ihre Erledigung finden, nämlich diejenigen:

Wie verläuft denn überhaupt nach unseren augenblicklichen Kenntnissen sowohl örtlich wie zeitlich der Flüssigkeitswechsel des Auges? Welches sind die Quellen der Flüssigkeitsproduktion, welches die Stellen der Resorption, und wo und wie schnell nehmen die Augenflüssigkeiten ihren Weg?

Wir beginnen daher mit der Darstellung vom

I. Verlauf und Weg des intraokularen Flüssigkeitswechsels.

1. Die Schnelligkeit der Flüssigkeitsbewegung in vorderer Kammer und Glaskörper.

Wenn ich die auf den ersten Blick vielleicht nebensächlich erscheinende Frage nach dem zeitlichen Verlauf des Flüssigkeitswechsels an den Anfang

meiner Erörterung stelle, so geschieht es deshalb, weil sie im Grunde genommen identisch mit der prinzipiellen Frage ist, ob überhaupt ein eigentlicher „Flüssigkeitswechsel“ im Auge existiert. Ein Zweifel hieran mag zwar gegenüber der Tatsache, dass solange die Wissenschaft sich mit unserem Thema beschäftigt, stets von einem Flüssigkeitswechsel gesprochen worden ist, überraschend sein. Ganz unberechtigt ist eine solche Fragestellung jedoch nicht. Denn wenn es auch keiner Diskussion darüber bedarf, dass ein Stoffwechsel innerhalb der Augenflüssigkeiten statthat, da ja ein Teil der Organe des Auges (Hornhaut und Linse) in ihrer Ernährung auf diese angewiesen ist, so ist doch durchaus eine Erörterung darüber zulässig, ob dieser Stoffwechsel nur durch molekulare Kräfte (Diffusion und Osmose) vermittelt wird, oder ob ausserdem auch ein eigentlicher Flüssigkeitswechsel, d. h. eine Strömung der gesamten Flüssigkeit in grob-physikalischem Sinne existiert. Hat doch z. B. O. Weiss (340) in seiner neuesten Darstellung der Ernährung und Zirkulation des Auges im Nagelschen Handbuch die Ansicht aufgestellt, dass ein Fehlen solcher eigentlichen Flüssigkeitsströme im Auge durchaus denkbar sei.

Obwohl ich selbst — um dies gleich voranzuschicken — eine solche Ansicht, die übrigens ursprünglich den Vorstellungen vom Stoffwechsel des Auges sehr fern gelegen hat, nicht in vollem Umfange zu teilen vermag und von ophthalmologischer Seite dies wohl überhaupt nicht geschehen wird, da eine zu grosse Reihe von Tatsachen die Annahme einer Flüssigkeitsströmung wahrscheinlich macht, so halte ich es doch für unumgänglich, zuvörderst das einschlägige Tatsachenmaterial mitzuteilen, d. h. in Kürze zu referieren, was bisher über den zeitlichen Verlauf des Flüssigkeitswechsels im Auge hat ermittelt werden können.

Muss dabei gleich zu Anfang unserer Darstellung sowie überhaupt im ganzen ersten Abschnitt derselben die Geduld des Lesers durch die Aufzählung eines relativ trockenen Beobachtungs- und Untersuchungsmaterials sowie durch ein ihm vielleicht zu detailliert scheinendes Eingehen auf einzelne Streitfragen stark in Anspruch genommen werden, so möchte ich gleich von vornherein bemerken, dass dies leider nicht zu umgehen ist, wenn anders bei der späteren Besprechung der interessanten allgemeinen Probleme der Leser selbst beurteilen soll, wie weit die dort gezogenen theoretischen Schlussfolgerungen sich auf wirklich sichergestellte Kenntnisse vom örtlichen und zeitlichen Verlauf des Flüssigkeitswechsels gründen.

Untersuchen wir, warum schon die scheinbar doch so einfache Frage, wie schnell unter normalen Verhältnissen die Flüssigkeit im Innern des Auges zirkuliert, bis heute noch nicht in befriedigender Weise hat beantwortet werden können, so stossen wir als Ursache dieser auf den ersten Blick vielleicht überraschenden Tatsache auf eine besondere Schwierigkeit des Studiums

vom Flüssigkeitswechsel, die uns im weiteren Verlaufe unseres Referates noch wiederholt vor Augen treten wird, und die darin liegt, dass am intakten Auge von einer Flüssigkeitsbewegung nichts zu sehen ist, und dass es auch entgegen allem dem, was wir sonst von Untersuchungen über Absonderungsvorgänge im Körper gewohnt sind (vielleicht mit Ausnahme der Lymphproduktion) unmöglich ist, die Flüssigkeit unter normalen Bedingungen nach aussen zu leiten und so ihre Menge zu bestimmen. Denn, setzt man die vordere Kammer oder den Glaskörperraum mit einer Ausflusskanüle in Verbindung, auf der ein genau dem intraokularen Druck entsprechender Aussendruck lastet, so fliesst weder etwas aus dem Auge heraus, noch in dasselbe hinein. Demnach ist über Ursprung, Verlauf und Schnelligkeit der intraokularen Strömung unter völlig normalen Bedingungen keine direkte Anschauung zu gewinnen, und wir sind darauf angewiesen, entweder auf indirektem Wege oder auf Grund von unter abnormen Verhältnissen angestellten Beobachtungen Aufschluss über die genannten Fragen zu erhalten.

Aus diesem Umstande erklärt es sich, dass die Schnelligkeit der intraokularen Strömung lange Zeit bedeutend überschätzt worden ist. Denn da es naturgemäss schon zu sehr frühen Zeiten (vergl. darüber v. Haller [95]) den Augenoperateuren bekannt war, dass nach Eröffnung der vorderen Kammer diese sich relativ schnell mit neuabgesondertem Humor aqueus wieder füllt, so war es begreiflich, dass die Vorstellung einer schnellen Erneuerung des Kammerwassers auch auf den normalen Zustand übertragen wurde. Einer nur einigermaßen eingehenden Kritik konnte aber natürlich diese Annahme nicht standhalten. Denn einmal wurde schon frühzeitig festgestellt, dass dieses neuabgesonderte Kammerwasser kein normaler Humor aqueus ist, sondern sich in seiner Zusammensetzung sehr wesentlich von diesem unterscheidet, indem es fast den 50fachen Eiweissgehalt und so reichlich Fibrin-Generatoren enthält, dass es im Glase spontan gerinnt; zweitens zeigte es sich, sobald man erst auf den Gedanken kam, das Kammerwasser gegen einen verschiedenen Aussendruck ansströmen zu lassen und seine jeweilige Menge zu messen (Adamük [3]), dass die Ausflussmenge proportional dem Anwachsen des Aussendruckes abnimmt und, wie schon oben erwähnt, = 0 wird, sobald dieser Druck die Höhe des intraokularen erreicht hat.

Schon auf Grund dieser Versuche hätte sich, wie man meinen möchte, die Vorstellung von einem normalerweise sehr langsamen Strömen des Kammerwassers Bahn brechen müssen, noch mehr aber, nachdem Leber bereits in seinen ersten Studien zum Flüssigkeitswechsel (170) nachgewiesen hatte, dass selbst die bei Überdruck im Auge stattfindende Resorption nur sehr langsam von statten geht und es sich dabei um verhältnismässig sehr geringe Mengen handelt.

Wenn trotzdem noch bis in die neuere Zeit hinein die Vorstellung herrschend blieb, dass der Bulbus von lebhaften Flüssigkeitsströmungen durch-

setzt sei, so hat das darin seinen Grund, dass man in Humor aqueus und Glaskörperflüssigkeit vorzugsweise nur Ernährungsflüssigkeiten zu sehen gewohnt war, gewissermassen die Lymphe, der die Aufgabe zufiele, den durchsichtigen Organen des Auges: der Linse, dem Glaskörpergewebe und teilweise auch der Hornhaut die Nährstoffe zuzuführen. Man übersah dabei, dass den Binnenflüssigkeiten noch eine zweite, nicht minder wichtige Funktion zukommt, nämlich die Form und Krümmung der Augenwandungen konstant zu erhalten und dass mit dieser zweiten Aufgabe ein schneller Neuersatz, d. h. stärkere Strömungen in den Augenflüssigkeiten nur schwer vereinbar erscheinen. Aber auch das Ernährungsbedürfnis der eben genannten Teile pflegte man zu überschätzen, und es hat deshalb wiederholt und noch in letzter Zeit mit Nachdruck darauf aufmerksam gemacht werden müssen (Leber [179]), dass jene durchsichtigen Gewebe selbst nur eine optische, d. h. wesentlich statische und keine irgendwie aktive Leistung zu verrichten haben, und dass deswegen ihr Stoffumsatz ein langsamer und ihr Ernährungsbedürfnis im Vergleich zu anderen tätigen Geweben des Körpers ein sehr bescheidenes sein muss.

Diese für die ganze Beurteilung des intraokularen Stoffwechsels ungemain wichtige Auffassung hat sich aber, wie gesagt, erst sehr langsam Bahn gebrochen und so finden wir gerade unter den Untersuchungen, die sich mit den zeitlichen und örtlichen Verhältnissen der intraokularen Absonderung befassen, zahlreiche, die von der irrigen Voraussetzung schneller Flüssigkeitsströme ausgehen. Hierher gehören alle diejenigen Versuche, durch Einführen fremder diffusibler Substanzen, wie Jodkalium und Ferrocyankalium, sei es in die Blutbahn oder ins Auge selbst, die intraokulare Flüssigkeitsbewegung einer Reaktion zugänglich zu machen und aus der Schnelligkeit des Auftretens und Verschwindens dieser Substanzen im Kammerwasser oder Glaskörper Schlüsse auf die Schnelligkeit der Erneuerung dieser Flüssigkeiten ziehen zu wollen. Zum Teil beruhen zwar (vergl. die Erörterung darüber bei Leber [178]) diese Versuche, auf die wir bei Gelegenheit der Besprechung der Quellen und Wege der intraokularen Flüssigkeit näher werden zurückkommen müssen, auf einer direkten Vermengung der Begriffe von Diffusion und Flüssigkeitsströmung, so z. B. wenn von Knies (143) einfach die Zeit, die zum Verschwinden einer in die Kammer eingeführten Ferrocyankaliumlösung erforderlich ist, gleich der zur einmaligen Erneuerung des Kammerwassers notwendigen Zeit gesetzt wird. Zum Teil aber handelt es sich dabei um die Vorstellung, dass die Sekretionsströmung so schnell sei, dass die Verbreitung der genannten Substanzen durch Diffusion demgegenüber nicht in Betracht komme.

Das gilt wohl vor allem von dem an sich geistvollen Gedanken Ehrlichs (64), durch Einführung eines leicht diffusiblen und deshalb die Gefässwand leicht passierenden Farbstoffes in die Blutbahn, nämlich des Fluores-

ceins, die intraokularen Strömungen am lebenden Tiere selbst sichtbar zu machen. Auch auf diese Versuche wird erst im nächsten Abschnitt näher eingegangen werden. Hier soll nur soviel bemerkt werden, dass, so überraschend sich auch die Voraussetzung Ehrlichs erfüllte, d. h. so prompt auch stets das Fluorescein im lebenden Auge auftritt, die Deutungen, die der Autor den von ihm beobachteten Erscheinungen geben wollte, sich nicht haben aufrecht erhalten lassen. Denn mit Recht konnte der Einwand erhoben werden (Leber 178), dass der Fluoresceinaustritt im Auge nicht nur auf vorhandenen Sekretionsströmen, sondern gleichzeitig auf Diffusionserscheinungen, ja vielleicht nur auf solchen beruhen könne, und dieser Einwand hat durch die Untersuchungen Ehrenthals (63) seine experimentelle Bestätigung gefunden, indem es gelang, am toten Tier fast die gleichen Fluoresceinerscheinungen im Augeninnern zu erzeugen, wie am lebenden. Es konnte übrigens auch direkt der Nachweis geführt werden, dass zwei starke aufeinander prallende Flüssigkeitsströmungen, wie sie Ehrlich zur Erklärung der von ihm beobachteten vertikalen grünen Linie in der vorderen Kammer („Ehrlichsche Linie“) annehmen wollte, daselbst nicht vorhanden sind. Denn es liess sich zeigen, (Leber [177, 179]), dass ganz feine, im Kammerwasser suspendierte korpuskuläre Elemente — künstlich in die Kammer eingeführtes Blattgold oder bisweilen beim Menschen sich findende Cholestearinkristalle — bei völlig ruhig gehaltenem Auge keine Spur von Bewegung erkennen lassen.

Die Hoffnung, die intraokularen Ströme, falls solche überhaupt existieren, im intakten normalen Auge in absolut einwandfreier Weise sichtbar zu machen, hat sich also leider bisher nicht erfüllt, und wir sind nach wie vor zur Beurteilung der Schnelligkeit des Flüssigkeitersatzes einzig und allein auf die indirekte Methode angewiesen.

Diese geht erstlich auf die schon einmal kurz erwähnte Beobachtung Lebers zurück, dass bei von aussen wirkendem Überdruck Flüssigkeit aus einer Kanüle in die vordere Kammer einströmt, zweitens auf die schon früher bekannte Tatsache, dass nicht nur im Momente des Todes die Augen infolge des Aufhörens des Blutdrucks weich werden, sondern dass dieses Nachlassen der intraokularen Spannung noch weiter fortschreitet, auch wenn die Augen vor äusserer Verdunstung geschützt werden. Da also sowohl im Tode bei subnormalem, als auch im Leben bei übernormalem Druck zweifellos Flüssigkeit aus dem Auge abfliesst, so liegt kein Grund gegen die Annahme vor, dass dies auch im lebenden Auge unter normalen Druckverhältnissen geschieht, und zwar muss wegen der Erhaltung des Gleichgewichtes im lebenden Auge in der Zeiteinheit stets genau gleichviel zu- wie abgeführt werden. Gelang es also, die Menge zu bestimmen, die unter normalem Augendruck das Auge verlässt, so war hiermit auch die Grösse des Zuflusses resp. die Geschwindigkeit der Flüssigkeitsproduktion gegeben. Als Massstab für das normale Verhalten konnte freilich dabei natürlich nur diejenige Menge dienen, die

am toten Auge unter einem dem normalen Augendruck gleichkommenden Aussendruck (also etwa von 25 mm Hg) in der Zeiteinheit einläuft. Zu diesen Bestimmungen bedurfte es eines Verfahrens, welches es gestattete, unter beliebigem Druck die jeweils in das Auge einfließende Flüssigkeitsmenge exakt zu messen.

Das hierzu dienende Instrument geht in seinen einfachsten Konstruktionen auf Hering (3) und Priestley Smith (293) zurück und wurde später von Leber (224) sehr vervollkommenet, in welcher Form es unter dem Namen „Filtrationsmanometer“ bekannt ist. Schliesslich ist es von C. Hamburger (99) nach einem Vorschlage von Zuntz noch in sehr sinnreicher Weise vereinfacht worden, wobei es allerdings nicht alle die Zwecke des Leberschen Instrumentes zu erfüllen vermag. In ihrem Grundzuge beruhen alle die genannten Instrumente auf einem horizontalen Rohre von bekanntem kapillären Querschnitt, aus dem unter einem bestimmten Druck physiologische Kochsalzlösung ins Auge einströmt, wobei das Vorrücken derselben entweder an ihrem Grenzmeniskus gegen die Luft hin, oder an der Fortbewegung einer Luftblase bestimmt wird. (Über die Genauigkeit dieser Methode vergl. Koster [151]).

Mit diesem Instrumente fanden: Priestley Smith für das Hammelauge eine Einlaufsmenge von 26 cmm pro Minute, Leber und Bentzen (24) sowie Niesnamoff (224) an zwei ganz frischen menschlichen Augen unter 25 mm Hg-Druck eine Einlaufsmenge von 5–5½ cmm, und der letztgenannte Autor für das Kaninchen eine solche von 6–7 cmm pro Minute. Letztere Versuche, übrigens von C. Hamburger (99) nachgeprüft und im wesentlichen bestätigt, können als besonders exakt bezeichnet werden, da hier vorher intra vitam der intraokulare Druck bestimmt wurde und nun nach Tötung des Tieres sofort unter dem absolut gleichen Druck der Einlauf von statten gehen konnte. Unter Berücksichtigung des Inhaltes der vorderen Kammer, der beim Menschen (nach Leber [177]) = etwa 250 cmm, beim Kaninchen (nach Bellarminoff [20]) = 300 cmm zu setzen ist, würde sich also aus den genannten Zahlen ergeben, dass etwa 45–50 Minuten zur Absonderung derjenigen Menge Kammerwasser notwendig sind, die gerade die Augenkammer ausfüllt. Auch die für die grossen Schlachttiere von Priestley Smith und Niesnamoff gefundenen Zahlen ergeben im Hinblick auf den bedeutend grösseren Kammerinhalt dieser Tiere ganz ähnliche Werte.

Aus diesen Versuchen geht also bereits mit Sicherheit hervor, dass die Flüssigkeitsbewegung in der vorderen Kammer eine sehr langsame ist. Leber (177) berechnet z. B. danach die Zeit, die ein Flüssigkeitsteilchen braucht, um den Weg von der Pupillenmitte bis zum Kammerwinkel zurückzulegen, für das menschliche Auge auf mindestens 15 Minuten. Trotzdem wäre es verfehlt, wenn man glaubte, dass hiermit nun schon die Grenzwerte für die Langsamkeit des Flüssigkeitswechsels gegeben wären; denn die geschilderte Methode hat in verschiedener Richtung ihre Mängel. Auf diese muss hier etwas näher eingegangen werden, da die in den Versuchen ermittelten Zahlen auffälligerweise in der Literatur mehrfach als wirklich bindend betrachtet und auf ihnen weitere Schlussfolgerungen aufgebaut worden sind.

Auf einen Fehler der Versuche hat schon Leber selbst hingewiesen, nämlich den, dass in den mit dem Sinus venosus Schlemmii in Kommunikation stehenden abführenden Venen am toten Tiere leichter Flüssigkeit filtrieren könne, als am lebenden, und zwar weil mit dem Tode der als Filtrationshindernis wirkende intravenöse Blutdruck in Fortfall komme. Doch meinte er, dass wenn die leeren Gefässe sich erst einmal mit der Einlaufsfüssigkeit gefüllt und das anfangs sehr rapide Einlaufen einen stetigen Charakter angenommen habe, dieser Fehler grösstenteils als ausgeglichen zu betrachten sei. Die oben aufgeführten Zahlen waren daher schon sämtlich aus dieser Periode gleichmässiger Filtrationsgeschwindigkeit herausgegriffen.

Aber auch abgesehen davon, dass selbst dann der Flüssigkeitsdruck in den Venen wohl noch ein niedrigerer als im Normalzustande sein wird, ist noch ein weiterer wichtiger Einwand (Grönholm [84]) zu erheben, dass nämlich am toten Auge nicht nur die Druck- sondern auch die rein örtlichen Verhältnisse für die Filtration ganz abweichende werden. Denn da die Einlaufskanüle in der vorderen Kammer liegt, so wird die zur Wiederherstellung des normalen Augendruckes notwendige Flüssigkeitsmenge nur vom vorderen Bulbusabschnitt aufgenommen werden, während das entsprechende im Momente des Todes durch Aufhören des Blutkreislaufs verloren gegangene Volumen zu Lebzeiten zum grössten Teile vom hinteren Bulbusabschnitt (Chorioidea) getragen wurde. Die Flüssigkeitsmenge, welche dazu erforderlich ist, um den Druck des Leichenauges (10–12 mm Hg) wieder auf die normale Höhe von 25 mm Hg zu bringen (nach Koster [151] ca. 35 cmm), würde demnach die vordere Kammer bedeutend erweitern und durch Eröffnung des Kammerwinkels die Filtration erheblich erleichtern müssen (Priestley Smith).

Es liegen also alle Fehler der geschilderten indirekten Methode zur Bestimmung der Sekretionsgeschwindigkeit in der gleichen Richtung, und zwar so, dass wir berechtigt sind, anzunehmen, dass mit den durch sie ermittelten Zahlen diese noch erheblich überschätzt worden ist (vergl. darüber auch Leber [179]). Das ist wichtig, da, wie wir im nächsten Abschnitt sehen werden, die Kenntnis der Absonderungsgeschwindigkeit auch für eine andere der Hauptfragen vom Flüssigkeitswechsel neuerdings wieder eine besondere Bedeutung gewonnen hat.

In ähnlicher Weise sind auch die Resultate eines ganz anderen Verfahrens zu beurteilen, durch das die Sekretionsgeschwindigkeit bestimmt werden sollte. Leplat (187) füllte die vordere Kammer des lebenden Kaninchenauges mit Vaseline und verlegte dadurch die Hauptabführwege des Kammerwassers (nach seiner eigenen Schätzung verlässt nur etwa $\frac{1}{50}$ der Gesamtmenge der Augenflüssigkeiten den Bulbus in dessen hinterer Hälfte). Während nun in einer unter 25 mm Hg-Druck stehenden, mit dem Glaskörperraum kommunizierenden Röhre die darin befindliche Flüssigkeit vorher keine Bewegung gezeigt hatte, trat nach der Vaselineinspritzung pro Minute regelmässig ein bestimmtes Flüssigkeitsquantum aus der Kanüle aus. Dieses wurde in einem besonders gut gelungenen Versuche = 4 ccm gefunden, eine Zahl, die in überraschender Übereinstimmung mit den oben geschilderten, mit der Filtrationsmethode gewonnenen Resultaten steht, weshalb dieser Versuch auch wiederholt als Ergänzung jener in der Literatur zitiert worden ist. Doch ergaben andere Versuche Leplats wesentlich abweichende Zahlen, auch ist es von vornherein einleuchtend, dass die Flüssigkeitsproduktion dabei nicht unter völlig normalen Bedingungen gemessen wurde,

da durch die Vaselineinspritzung ein Reizzustand gesetzt und dadurch der Ciliarkörper zu einer vermehrten Absonderung angeregt sein musste.

Ist es also aus all diesen Gründen wohl als mehr wie wahrscheinlich zu bezeichnen, dass die Kammerwasserproduktion eine noch langsamere ist, als sich durch die Messungsversuche bisher hat nachweisen lassen, so wäre es doch zweifellos sehr wünschenswert, dass unsere Kenntnisse in dieser grundlegenden Frage noch durch weitere Untersuchungen geklärt und gesichert würden. Der Weg, auf dem dies geschehen könnte, ist einmal von Grönholm (84) vorgezeichnet worden, indem er zeigte, wie durch gleichzeitige Einführung zweier Kanülen in vordere Kammer und Glaskörper der vorhin charakterisierte Hauptfehler der Filtrationsversuche vermieden werden könne. Leider ist dieses Verfahren von ihm selbst zur Ermittlung der normalen Absonderungsgrösse aber nicht verwertet worden¹⁾. Eine zweite Möglichkeit ergäbe sich, wenn man auf die von Knies (143) angewendete Methode zurückgreifen wollte, die Ausschwemmung fremder, sei es auch diffusibler Substanzen, aus dem Kammerwasser zu bestimmen, freilich mit der erheblichen Abweichung, dass man nicht wie Knies die bis zum völligen Verschwinden solcher Substanzen erforderliche Zeit zu ermitteln suchte, sondern diejenige, die zur Verdünnung einer bestimmten Anfangskonzentration bis auf die Hälfte derselben notwendig ist. Denn wenn man auch natürlich auf diese Weise niemals zu absoluten Werten gelangen kann, so leuchtet doch ein, dass sich aus den so gefundenen Zahlen durch eine verhältnismässig einfache Berechnung wenigstens Grenzwerte für die Strömungsgeschwindigkeit in der vorderen Kammer ermitteln liessen.

Etwas Näheres kann, wenn der Rahmen unseres Referates nicht überschritten werden soll, hier über diese Frage nicht mitgeteilt werden, und es mag deshalb genügen, nur kurz zu erwähnen, dass aus der fortschreitenden Abnahme eines abnormen Eiweissgehaltes im Kammerwasser z. B. (Verf. 345) sich berechnen lässt, dass zur Bildung eines die Kammer eben einmal ausfüllenden Quantums wahrscheinlich eine Zeit von zwei Stunden oder mehr erforderlich ist.

Tun wir nach alledem also wohl recht, uns den Flüssigkeitswechsel im Auge möglichst langsam vorzustellen, so muss doch widersprochen werden, wenn hierin zu weit gegangen und die Annahme aufgestellt wird, dass im normalen Zustande möglicherweise überhaupt keine Flüssigkeitsbewegungen im grob physikalischen Sinne, d. h. keine Strömungen, sondern nur molekulare Bewegungsvorgänge (Diffusion und Osmose) im Auge vor sich gehen,

¹⁾ Wie ich aus einer mir erst nachträglich zu Händen gekommenen Publikation ersehe, hat dagegen Troncoso ganz neuerdings (Annal. d'Ocul. 1905) derartige Filtrationsversuche mit gleichzeitiger Anwendung einer Kammer- und einer Glaskörperkanüle angestellt. Sein Resultat, dass die normale Flüssigkeitsproduktion im Kaninchenauge nur 1,6 cmm pro Minute betrage (= 3 Stunden Zeitdauer zur einmaligen Regeneration des Kammerinhalts) scheint mir jedoch darum anfechtbar, weil in seinen Versuchen nur die in die Kammer, aber nicht die gleichzeitig in den Glaskörper einlaufende Flüssigkeitsmenge gemessen wurde.

in der Weise, wie es in der oben zitierten Darstellung von O. Weiss (340) neuerdings geschehen ist. Denn mögen wir uns auch vorstellen können, dass bei dem geringen Ernährungsbedürfnis der durchsichtigen Teile des Auges derartige molekulare Kräfte ausreichen, so ist es doch meiner Ansicht nach ein Fehler, die Vorgänge unter absolut normalen Verhältnissen deshalb, weil sie sich unserer direkten Beobachtung entziehen, ganz aus der Reihe derjenigen herausnehmen zu wollen, die unserer Untersuchung zugänglich sind. Diese sind zwar in der Tat stets mehr oder minder abnormer Natur, aber wir haben es in der Hand, die Abweichung von der Norm stufenweise zu verringern, und wenn wir daher, wie in der vorliegenden Frage, nachweisen können, dass schon unter dem leisesten Überdruck dauernd Flüssigkeit ins Auge ein-, ebenso beim leisesten Minderdruck Flüssigkeit aus demselben ausströmt, so sind wir meines Erachtens durchaus zu der Annahme berechtigt, dass auch im normalen Auge ein ständiges, nur eben äusserst langsames und sich genau die Wage haltendes Zu- und Abströmen von Flüssigkeit vor sich geht.

Wir haben bisher immer nur von der Schnelligkeit der Flüssigkeitsbewegung in der vorderen Kammer gesprochen. Es bleibt daher noch übrig, über diejenige im Glaskörper zu berichten. Dies ist allerdings mit wenigen Worten getan. Denn unsere Kenntnisse von der Flüssigkeitsbewegung im Glaskörper sind noch sehr unvollkommene.

Wir wissen eigentlich nur, dass dieselbe eine viel langsamere als in der vorderen Kammer sein muss. Denn einmal treten diffusible Substanzen, wie Jodkalium und Fluorescein (Memorsky [206], Schoeler und Uhthoff [283], Leplat [186]) erst später in den Glaskörper ein, zweitens verschwinden sie auch viel langsamer aus ihm. Fluorescein konnte z. B. noch nach 14 Tagen in ihm nachgewiesen werden (283). Auch ist die Ersatzfähigkeit eine sehr viel geringere wie beim Kammerwasser. Denn nach Verlust von Glaskörperflüssigkeit bleibt das Auge noch tagelang weich und die sekundären Erscheinungen der Neuabsonderung (Eiweiss- und Fibrinaustritt), die wir beim Kammerwasser kennen gelernt haben, werden hier vermisst (Verf. [341, 349]).

Da uns die Dürftigkeit unserer Kenntnisse vom Flüssigkeitswechsel des Glaskörpers im weiteren Verlaufe unseres Referates noch wiederholt begegnen und sich oft in recht störender Weise geltend machen wird, sei gleich hier erwähnt, worin die Ursache liegt, dass dieses Kapitel der Ernährung des Auges scheinbar so stiefmütterlich bedacht worden ist.

In erster Linie kommt dabei in Betracht, dass uns selbst die anatomische Struktur des Glaskörpers, deren Kenntnis die Vorbedingung für ein Verständnis der physiologischen Vorgänge sein muss, trotz vielfacher Untersuchungen (vergl. darüber H. Virchow [332]) zurzeit noch in mancher Richtung recht problematisch ist. Denn wenn es auch jetzt wohl allgemein anerkannt wird, dass man eine Glaskörperflüssigkeit und ein Glaskörpergerüst zu unterscheiden hat, so ist doch noch nicht sicher erwiesen, wie sich beide Anteile zueinander im normalen Glaskörper verhalten. Bei der

mikroskopischen Untersuchung des frischen Glaskörpers ist nämlich infolge der gleichen Brechung der Flüssigkeit und der Gerüstsubstanz von letzterer nichts zu sehen, und an fixierten Augen machen sich Schrumpfungerscheinungen in störender Weise geltend. Aus dem gleichen Grunde, d. h. wegen des dabei möglichenfalls eintretenden Wasserverlustes scheint mir nicht gesagt, dass das sehr geringfügige Fibrillengewirre, welches beim Auspressen des frischen Glaskörpers in einem Gazebeutelchen (H. Virchow) zurückbleibt, das ganze Glaskörpergerüst repräsentiert, so wie es den intakten Glaskörper durchzieht. Es schiene mir vielmehr denkbar, dass die sogen. „Fibrillen“ vor der Ausquetschung voluminöser waren, d. h. Flüssigkeit imbibiert enthielten. Wenigstens kann ich mir anders schwer die zähflüssige gallertartige Beschaffenheit des ganzen Glaskörpers erklären, wie sie sich z. B. dann geltend macht, wenn derselbe in einzelnen klumpenartigen Massen durch einen Skleralschnitt austritt. Freilich muss darauf hingewiesen werden, dass nach Leber (180) und Greeff (82) der Glaskörper keiner Gallerte, sondern einem „hydropischen Bindegewebe“ gleicht.

Endlich ist auch selbst die früher für sicher gehaltene Existenz eines offenen, mit Flüssigkeit gefüllten Zentralkanals (Stilling [296]), für das ausgewachsene Auge wenigstens, neuerdings wieder in Frage gezogen worden (vergl. Retzius [252]).

Aus alledem geht also hervor, dass wir noch keine wirklich zuverlässige Vorstellung davon haben, in welcher Art von Räumen die Flüssigkeit innerhalb des Glaskörpergewebes sich befindet, und deshalb können wir naturgemäss noch weniger an eine präzise Beantwortung der Frage denken, in welcher Weise diese Flüssigkeit daselbst zirkuliert.

2. Die Quellen der intraokularen Flüssigkeit.

Haben wir im vorigen Abschnitte gesehen, dass bezüglich der Strömungsgeschwindigkeit der intraokularen Flüssigkeiten die Akten noch nicht geschlossen sind, so gilt das noch mehr von der fast noch wichtigeren Frage, welchen Teilen des Auges die ständige Produktion derselben im normalen Zustande obliegt.

Zwar besteht kein Zweifel darüber, dass die Quelle der Augenflüssigkeiten nur in der Uvea zu suchen ist, ja, da diejenige Ansicht, die der Chorioidea einen wesentlichen Anteil an der Absonderung zuschreiben wollte (Ulrich [317], Knies [143], Liebrecht [192] etc.), wie wir sehen werden, sich mit ziemlicher Sicherheit hat widerlegen lassen und deswegen heute wohl auch kaum mehr Anhänger findet, so hat sich die ganze Frage nach der Ursprungsstätte der Augenflüssigkeiten wesentlich auf die Streitfrage zugespitzt, ob Ciliarfortsätze oder Iris oder beide Teile zusammen die Augenflüssigkeiten liefern. Das mag auf den ersten Blick als eine Frage von sehr untergeordneter Bedeutung erscheinen. Wie jedoch bald gezeigt werden kann, ist sie das keineswegs. Denn da es zweifellos sichergestellt ist, dass nach Punction der vorderen Kammer oder unter anderen abnormen Bedingungen die Ciliarfortsätze die gesamte, oder zum mindesten den Hauptanteil der Sekretion tragen, so ist diejenige Auffassung, welche die normale Kammerwasserproduktion nur von der Iris geleistet sehen will, gezwungen,

die normalen und die abnormen, selbst unter nur wenig davon abweichenden Verhältnissen stattfindenden Absonderungsvorgänge örtlich vollständig voneinander zu trennen. Hieraus ergeben sich aber nicht etwa nur für die praktische Ophthalmologie, sondern auch gerade für die allgemein-physiologische Auffassung von den Absonderungsvorgängen im Auge die wichtigsten Konsequenzen.

Ehe wir jedoch in die Besprechung dieser letzteren eintreten, muss über die Ergebnisse früherer Untersuchungen berichtet werden, ja es sei gestattet, hier ausnahmsweise in einem ganz kurzen historischen Rückblick auf weiter zurückliegende Zeiten zurückzugreifen, als sonst im Sinne dieses Referates gelegen ist. Denn gerade in einer derartigen im Augenblick in lebhafter Diskussion stehenden Frage ist es unumgänglich, wenigstens mit ein paar Worten die letzten Quellen zu streifen, von denen die sich entgegenstehenden Ansichten ausgegangen sind, schon damit man nicht in Gefahr gerät, zu übersehen, was sich vielleicht an diesen ohne genügende wissenschaftliche Grundlage nur durch Tradition fortgeerbt hat. Wird doch gerade dieser Vorwurf gegen diejenigen Autoren erhoben, die nach wie vor im Ciliarkörper die Hauptquelle der Augenflüssigkeiten sehen wollen.

Die Hauptschwierigkeit der gesamten Frage liegt auch hier wiederum in dem Umstande, dass unter völlig normalen Verhältnissen das intraokulare Sekretionsorgan sich weder auf dem Wege anatomischer, noch experimenteller Untersuchung als solches mit Sicherheit erkennen lässt, dass man also gewissermassen auf Indizienbeweise angewiesen ist.

Der natürlichen Entwicklung der Wissenschaft entsprechend, in der die Kenntnis der gröberen pathologischen Veränderungen der anatomischen und experimentellen Forschung meist vorauszugehen pflegt, basieren die ersten dieser sogenannten Indizienbeweise auf Beobachtungen an pathologisch veränderten Augen. So finden wir z. B. schon bei Méry (210) auf Grund seiner Untersuchungen von Augen mit Pupillarverschluss, an denen er die hintere Kammer abnorm ausgedehnt fand, die Ansicht ausgesprochen, dass der Ciliarkörper das absondernde Organ sei, und in noch schlagenderer und in Anbetracht der unvollkommenen Hilfsmittel seiner Zeit geradezu erstaunlich folgerichtiger Weise entwickelte Beer (18) die gleiche Ansicht, aus seinen Beobachtungen über die Entwicklung der Staphylome nach Verwachsung von Iris und Cornea. Diese beiden aus der Pathologie abgeleiteten Momente haben eine dauernde Bedeutung erhalten und sind nicht nur für die damalige Epoche massgebend gewesen, sondern sind auch bis in die jüngste Zeit immer wieder als Argumente in dem genannten Sinne aufgeführt worden; und mit Recht, da im grossen und ganzen auch die späteren genauen pathologisch-anatomischen Untersuchungen die Richtigkeit der von Méry und Beer beobachteten Erscheinungen bestätigt haben (cf. Leber [180]).

Neuerdings ist dagegen gerade aus dem Verhalten der vorderen Kammer bei Pupillarverschluss (C. Hamburger [96 etc.], früher auch schon Nicati [222]) der entgegengesetzte Schluss gezogen worden, indem aus dem langen Bestehen eines gewissen Flüssigkeitsrestes in derselben eine sekretorische Funktion der Irisvorderfläche gefolgert wurde. Auf die pathologisch-ana-

tomischen und klinischen Details, die zur genauen Erledigung dieser ophthalmologischen Streitfrage herangezogen worden sind (Leber [180/1], C. Hamburger [101]), kann jedoch hier nicht weiter eingegangen werden, und es genügt auch für unseren Zweck, festzustellen, dass die geschilderten Befunde allerdings zwar eine Mitbeteiligung der Irisvorderfläche an der Kammerwasserabsonderung sehr wahrscheinlich machen (vergl. darüber auch Stock [300]), jedoch die überwiegende sekretorische Funktion der Gebilde der Hinterkammer nicht mit Sicherheit zu widerlegen imstande sind.

Auch die Untersuchung der normalen anatomischen Verhältnisse hat keinen sicheren Anhalt dafür ergeben können, in welchem Teile der Uvea wir das sekretorische Organ des Auges zu erblicken haben. Zwar ist es ja unbestreitbar, dass am ehesten der Ciliarkörper als solches imponieren muss, da die Vergrößerung seiner Oberfläche in Form der Ciliarfortsätze und der Reichtum derselben an Gefässen (schon von Zinn [353] als Argument aufgeführt) ihn für den genannten Zweck besonders geeignet erscheinen lässt. Man ist aber später so weit gegangen, in seinem Baue den einer Drüse und in seinem Epithel richtiges Drüsenepithel sehen zu wollen, und zwar nicht nur in der Weise, dass man die Ciliarfortsätze gewissermassen als umgekehrte Drüse auffasste, was eventuell angängig wäre (Leber [178, 180]), sondern man glaubte, richtige Drüsenschläuche nachweisen zu können (Treacher Collins [44], Griffith [83]). Ja Boucheron (30/31) ist noch weiter gegangen und hat rein theoretisch ein „*Épithélium aquipare*“, welches das Kammerwasser und ein „*Épithélium vitréipare*“, welches den Glaskörper liefern solle, unterscheiden wollen. Auf der anderen Seite haben Ehrlich (64) und Hamburger (96) darauf hingewiesen, dass auch die Iris infolge ihres Reichtums an Gefässen zur Sekretion geeignet erscheint, wobei das speziell von Hamburger behauptete reiche Kapillarnetz an der Irisvorderfläche von Leber (180) allerdings nicht bestätigt worden ist.

Endlich hat Nicati (222) auf Grund anatomischer Untersuchungen die Ansicht geäußert, dass die ganze Uvea das Absonderungsorgan des Auges darstelle, und zwar solle die Chorioidea, nach aussen von der Sattlerschen Membran, nach innen von der Lamina vitrea begrenzt, und zwischen beiden gewissermassen wie in einem undurchlässigen (?) Sacke steckend, ihr Sekret nur vorn am Ciliarkörper ausströmen lassen können, eine rein theoretische Ansicht, in der ihm wohl bisher niemand hat nachfolgen können (vergl. darüber Greeff [81] und Leber [178]).

Auch entwicklungsgeschichtliche Daten hat man zur Diskussion über die Herkunft des Kammerwassers herangezogen, indem aus dem Vorhandensein der Vorderkammer bereits zu einer Zeit, wo die Pupille durch die Pupillarmembran noch vollständig abgeschlossen ist, eine Sekretionstätigkeit der Iris abgeleitet werden sollte (C. Hamburger [101], vergl. auch bereits Zinn [353]). Erstlich ist aber die absolute Undurchlässigkeit der Pupillarmembran nicht erwiesen, und zweitens können die geringen Mengen fötalen Kammerwassers ebensogut von dem reichen Gefässnetz der Pupillarmembran wie von der Iris ihren Ursprung nehmen (Leber [180]). Vor allem aber kann es natürlich nicht als zulässig gelten, aus einer im Embryonalleben nachweisbaren Funktion auf eine dauernde gleiche Betätigung desselben Organs im ausgewachsenen Zustand zu schliessen; denn ein Funktionswechsel ist ein in der Entwicklungsgeschichte uns ganz geläufiges Geschehnis.

Im ganzen betrachtet, müssen wir sagen, haftet allen anatomischen Deutungen etwas künstliches an, soweit sie über die einfache Tatsache der vergrößerten Oberfläche und des Gefässreichtums der Ciliarfortsätze hinausgehen, und es gilt wohl auch als anerkannt, dass es vermittelst der normal-

anatomischen Untersuchung noch weniger als durch die pathologisch-anatomischen bisher gelungen ist, einwandsfreie Resultate bezüglich des Sitzes und Ursprunges der intraokularen Flüssigkeitsproduktion zu erhalten.

Man war demnach schon seit langem wesentlich auf experimentelle Untersuchungen angewiesen, aber auch hier stellten sich grössere Schwierigkeiten heraus, als anfänglich zu erwarten gewesen waren. So hat zum Beispiel die Verfolgung eines uns sonst in derartigen Fragen am nächsten liegenden Weges, nämlich durch Exstirpation der fraglichen Teile Aufschluss über ihre Funktion zu erhalten, am Auge zu keinem sicheren Ziele führen können. Denn es ist zwar bei einem Teil der hierfür in Frage kommenden Versuchstiere wohl möglich, die Iris allein zu exstirpieren, aber das gleiche gilt nicht vom Ciliarkörper, vielmehr kann derselbe entweder nur mit der Iris zusammen (wie beim Kaninchen, wo er auf die Rückseite der Iris übergreift) oder aber überhaupt nicht entfernt werden. Versuche der Irisexstirpation allein hat man an Tieren nicht ausgeführt, weil uns hier vom Menschen her bekannt ist, dass sowohl Ausreissung der ganzen Regenbogenhaut infolge einer Verletzung, als völliger Defekt derselben von Geburt her („traumatische“ oder „angeborene Irideremie“) keinen nachweisbaren Einfluss auf Spannung und Form des Auges auszuüben braucht. Dagegen hat das bekannte Experiment der Iris- und Ciliarkörperausreissung von Deutschmann (53) lange Zeit und besonders in den Ausführungen Lebers (178) eine grosse Rolle gespielt; nach der von C. Hamburger (96/102) neuerdings geäusserten Ansicht freilich nicht mit Recht. Denn, wenn Deutschmann fand, dass in seinen Experimenten nicht nur die Kammerwassersekretion versiegte, sondern auch der Glaskörper zum Schwinden gebracht wurde, so lässt sich, wie Hamburger mit Recht hervorhebt, streng genommen nichts weiter daraus folgern (ich kann mich übrigens auch nicht davon überzeugen, dass Deutschmann selbst in seiner ersten Publikation weitere Schlüsse gezogen hat), als dass beiden Organen, Iris und Ciliarkörper zusammen die gesamte Leistung der intraokularen Flüssigkeitsbildung zukommt; und nur im Zusammenhalt mit dem vorher erwähnten Faktum der relativen Bedeutungslosigkeit der Irideremie lässt sich vermuten, dass, weil die Iris allein sehr wohl, Iris und Ciliarkörper zusammen aber keinesfalls für das Auge zu entbehren sind, dem letzteren voraussichtlich die Hauptrolle bei der Absonderung zukommen wird.

Hamburger will freilich auch dies nicht einmal gelten lassen, da er glaubt, dass der Ciliarkörper bei der Irideremie nur vikariierend für die Iris eintrete, in ähnlicher Weise, wie uns das bei Verlust einer Niere von der anderen bekannt ist. Einen Beweis für diese Annahme hat er jedoch naturgemäss nicht erbringen können.

So ist man denn immer wieder auf die schon aus relativ früher Zeit stammenden Versuche zurückgekommen, durch Einführung fremder, einer Reaktion nachträglich zugänglicher Stoffe, wie Ferrocyankalium oder Jodkalium, die Stätte der Flüssigkeitsproduktion im Auge direkt sichtbar zu

machen. Es ist hierüber fast eine eigene Literatur entstanden (Knies [141—144], Weiss [338—39], Ulrich [316—325], Gifford [72—73] usw.). Aber wenn man das schliesslich erreichte Resultat betrachtet, so scheint es in starkem Missverhältnis zu der vielen Mühe und Sorgfalt zu stehen, die diesen Versuchen gewidmet worden ist. Das liegt an den Fehlern der Methode selbst, auf die schon so oft und in so schlagender Weise aufmerksam gemacht worden ist (Schwalbe [287] und Leber [178]), dass es hier erlaubt sein mag, relativ kurz über diese Untersuchungen hinwegzugehen.

Sie beruhen alle darauf, dass man die genannten Substanzen entweder unter die Haut oder direkt in den Glaskörper von lebenden Tieren einspritzte und nun nach beliebiger Zeit die entnommenen Augenflüssigkeiten einmal auf ihren Gehalt an der betreffenden Substanz (Jokkalium) untersuchte, das andere Mal (bei den Versuchen mit Ferrocyankalium) den enukleierten Bulbus in toto in Eisenchlorid-Alkohol legte und aus der entstehenden Berliner-Blau-Reaktion auf intraokulare Strömungen schloss.

Auf letzterem Wege haben Knies, Weiss und Ulrich sehr seltsame blaue Linien im Bulbus erhalten und daraus Flüssigkeitsströme konstruiert, die, von der Chorioidea ausgehend, den Glaskörper nach vorn durchsetzen und hier entweder durch die Zonula und hintere Kammer oder direkt durch die Iriswurzel hindurch („Irisdurchquerung“ von Ulrich) in die vordere Kammer gelangen sollten. Diese sollten sie dann teils durch die Substanz der Cornea, teils auf einem anatomisch nicht weiter zu differenzierenden Wege in der Sklera (blauer „Filtrationsstreif“ von Knies) wieder verlassen.

Es ist auf den ersten Blick einleuchtend, dass schon *intra vitam* bei der Durchdringung der Augenflüssigkeiten mit der fremden Substanz reine Diffusionsvorgänge, die mit Flüssigkeitsbewegung nichts zu tun zu haben brauchen, eine wesentliche Rolle spielen können (Leber [178]). Ja, da wir im vorigen Abschnitte gesehen haben, wie langsam die intraokulare Strömung vor sich geht, so ist es wahrscheinlich, dass die Diffusion sogar den Hauptanteil an dem Zustandekommen der geschilderten Erscheinungen hat. Dieser Annahme entspricht die von Weiss und Gifford (73) gefundene Tatsache, dass auch am toten Auge nach Einspritzung von Ferrocyankalium in den Glaskörper die gleichen Linien wie beim lebenden Tiere zu erzeugen sind. Ferner muss der von Gifford erhobene und durchaus berechtigte Einwand, dass die blauen Linien hauptsächlich dort entstünden, wo die im Innern des Auges sich verbreitende Substanz zuerst mit dem von aussen eindringenden Reagens in Berührung komme, dazu geeignet erscheinen, die Bedeutung der geschilderten Linien noch mehr herabzusetzen. Endlich hat Schwalbe (287) gemeint, dass man entgegen der den Versuchen zugrunde liegenden Idee nicht die Bahnen der Flüssigkeitsströmung, sondern eher gerade diejenigen Gewebe mit der eingespritzten Substanz besonders stark imbibiert finden müsse, in denen die geringste Flüssigkeitsströmung herrschte. Hiergegen liesse sich freilich wiederum einwenden, dass nur der zur Untersuchung gewählte Zeitpunkt für die eine oder andere Art der Gruppierung der fremden Substanz den Ausschlag geben wird. Aber zweifellos genügt die aufgeführte Zahl der Einwände prinzipieller Natur, um die in Frage stehende Untersuchungsmethode von vornherein als in hohem Grade unzuverlässig erscheinen zu lassen.

Um so auffälliger ist das grosse Vertrauen, welches man lange Zeit in sie gesetzt hat, obwohl die mit ihr erhaltenen Resultate in direktestem Widerspruch mit den Ergebnissen anderer Untersuchungsmethoden stehen. So ist z. B. die sogenannte Irisdurchquerung von Ulrich, falls es sich dabei nicht

nur um Diffusion, sondern, wie der Autor will, um Flüssigkeitsströmung handeln soll, unvereinbar mit der von Koster (153/55) festgestellten Tatsache, dass eine Filtration durch das Irisgewebe selbst unter viel höheren Druckdifferenzen, als sie im Auge je vorkommen können, niemals stattfindet, und die Annahme von Knies und Ulrich, dass die intraokulare Flüssigkeit grossenteils von der Chorioidea geliefert werde und den Bulbus von hinten nach vorn durchsetze, bringt einmal die Schwierigkeit mit sich, dass wir dann annehmen müssten, dass die Flüssigkeit die Netzhaut durchsetze, was wir uns nach Leber (178) und Leplat (186) nur schwer mit der Funktion derselben vereinbar denken können, zweitens stellt sie sich in direkten Widerspruch zu der von Deutschmann gefundenen Tatsache, dass nach Iris- und Ciliarkörperausreissung die Aderhaut nicht imstande ist, das vollkommene Versiegen aller intraokularen Flüssigkeit zu verhindern.

Da soeben die Frage nach der Permeabilität der Retina gestreift werden musste, sei gleich an dieser Stelle erwähnt, dass unsere Kenntnisse in diesem Punkte noch sehr der Klärung bedürfen. Denn obwohl die Frage für eines der wichtigsten Probleme der menschlichen Pathologie, nämlich für den Entstehungsmechanismus der Netzhautablösung, von grösster Bedeutung ist, so ist es bisher trotz mehrfacher Untersuchungen noch nicht geglückt, sie in ausreichender Weise zu beantworten. Der Grund hierfür liegt in den technischen Schwierigkeiten, die derartige experimentelle Untersuchungen an der leicht zerreislichen Membran bieten. Am besten führt wohl noch der von Raehlmann (246/47) eingeschlagene Weg zum Ziel, am herausgenommenen Auge ein Fenster aus Sklera und Chorioidea herauszuschneiden und die an dieser Stelle freiliegende Retina in die jeweils gewünschte Lösung einzutauchen. Mit dieser Methode gibt Raehlmann an, gefunden zu haben, dass die Retina für Eiweiss impermeabel sei, so dass der osmotische Druck von Eiweisslösungen sie gegen den Glaskörper vorzuwölben vermöge. Schöler (282) will dagegen eine sehr vollständige Permeabilität für Ferrocyankalium und Eiweiss festgestellt haben. Nach Sinclair (289), der am lebenden Tier Injektionen zwischen Netz- und Aderhaut ausführte, sollen sowohl Lösungen von Krystalloiden wie Kolloiden die Netzhaut durch ihren osmotischen Druck gegen die Glaskörperflüssigkeit hin zur Abhebung bringen, und zwar sollen Kochsalzlösungen stärker wirken wie Zuckerlösungen, und unter den Eiweisslösungen am stärksten solche, welche Fibringeneratoren enthalten. Endlich hat Herzog (112) beobachtet, dass sich die Netzhaut eines in Salpetersäure fixierten Auges an zahlreichen Stellen von der Unterlage abhebt, sobald man das aufgeschnittene Auge in Wasser legt. Hierbei handelt es sich aber natürlich um eine durch die Fixation veränderte Membran. — Die Frage nach der Möglichkeit einer Filtration durch die Netzhaut hat überhaupt noch nicht untersucht werden können und muss daher völlig offen gelassen werden.

Übrigens sprechen auch, selbst wenn man aus der Verbreitung der diffusiblen Substanzen Schlüsse auf eine Flüssigkeitsbewegung ziehen wollte, durchaus nicht alle mit solchen Stoffen angestellten Versuche für eine Absonderung aus der Chorioidea und einen Strom der Flüssigkeit von hinten nach vorn, sondern im Gegenteil wurde bei den Versuchen mit Fluorescein (Uhthoff und Schoeler [283], Ulry [328], Ovio [230] usw.) der Glaskörper stets zuerst in den vorderen Abschnitten, die Chorioidea aber meist überhaupt nicht gefärbt gefunden. Die Resultate von Knies und Ulrich erklären sich demnach wohl dadurch, dass nur zufällig aus dem ganzen Verlauf des Durchdringungsprozesses herausgegriffene Stadien untersucht wurden, während Schlüsse aus solchen Versuchen natürlich nur dann bindend wären, wenn bei einer lückenlosen Untersuchung des ganzen Prozesses von

Anfang bis zu Ende ein kontinuierliches Vorwärtsschreiten der Substanz im Auge von hinten nach vorn verfolgt werden könnte.

Das ist aber keineswegs der Fall. Im Gegenteil konnte Leplat (186), indem er bei Kaninchen nach subkutaner Injektion von Jodkalium die einzelnen Schichten des gefrorenen Glaskörpers zu den verschiedensten Zeiten auf ihren Jodkaligehalt untersuchte und eine ganze Serie von solchen Versuchen zusammenstellte, gerade das umgekehrte Verhalten dieses Stoffes bezüglich seiner Verbreitungsweise im Auge feststellen. Denn es zeigte sich dabei, dass das Jodkalium zuerst im Kammerwasser, dann in den vordersten Schichten des Glaskörpers auftritt, in diesem langsam sich nach hinten verbreitet und, nachdem seine Verteilung eine Zeitlang eine durch den ganzen Bulbus gleichmässige gewesen ist, in der Weise wieder aus ihm verschwindet, dass seine Konzentration zuerst in den vorderen Partien abnimmt, bis diese schliesslich frei und nur im hintersten Glaskörperabschnitt noch Reste von Jodkalium gefunden werden.

Wenn also überhaupt ein Schluss aus den gesamten geschilderten Versuchen zulässig ist, so könnte es höchstens der sein, dass diffusible Substanzen sich im Glaskörper von vorn nach hinten verbreiten und dass demnach die Ernährung des Glaskörpers am wahrscheinlichsten dem Ciliarkörper zugeschrieben werden muss, eine Beteiligung der Chorioidea in diesem Sinne dagegen kaum anzunehmen ist. Hiermit ist durchaus kein Widerspruch gegen die Tatsache postuliert, dass sich nach Punktion der vorderen Kammer, wie wir nachher sehen werden, Glaskörperflüssigkeit an der Regeneration derselben beteiligt. Denn die hierbei geänderte Richtung der Flüssigkeitsströmung im Glaskörper ist einfach die Folge der durch die Vorderkammerentleerung gesetzten Druckdifferenz.

Den wechselnden und schwer zu entwirrenden Resultaten der eben geschilderten Versuchsmethoden gegenüber, die ja auch stets nur die Untersuchung fertig ausgebildeter Zustände am herausgenommenen Auge gestatteten, stellt die von Ehrlich (64) eingeführte Fluoresceinmethode, mit der er die Flüssigkeitsströmung im Auge einer intravitale Beobachtung zugänglich machen wollte, einen ausserordentlichen Fortschritt dar. Denn einmal ist es hierbei möglich, den Austritt des Farbstoffes ins Auge vom ersten Momente ab zu verfolgen, ihn am völlig normalen Auge oder unter den beliebigst zu variierenden abnormen Bedingungen am lebenden Tiere zu studieren, zweitens sind die mit dieser Methode erzielten Resultate auch so viel konstanter als diejenigen der früheren Methoden, dass abgesehen von einigen nur auf die allerersten Nachprüfungen zurückgehenden Differenzen (Schieck [273], Schoeler und Uhthoff [283]) das rein Tatsächliche der Erscheinungen sich in absolut übereinstimmender Weise hat sicherstellen lassen. Es muss dabei bemerkt werden, dass von den ersten Beobachtungen Ehrlichs nichts Wesentliches zurückgenommen zu werden brauchte. Leider gilt das nicht gleichermassen von den Schlussfolgerungen, die an die Versuche geknüpft wurden, und so hat sich denn die Hoffnung, endlich durch diese Methode zuverlässigen Aufschluss über die Absonderungsvorgänge im Auge zu erhalten, nicht erfüllt. Auch hier wiederum aus dem Grunde, weil sich bei

den in Betracht kommenden Phänomenen Strömungs- und Diffusionserscheinungen nicht mit Sicherheit voneinander scheiden lassen.

Da jedoch die Bedeutung der Fluoresceinversuche noch heute lebhaft umstritten ist und da übrigens ihre genaue Kenntnis, wie wir im zweiten Teil unseres Referates sehen werden, auch für die prinzipielle Frage nach der Natur des intraokularen Absonderungsvorganges von besonderer Wichtigkeit ist, so muss etwas ausführlicher auf sie eingegangen werden.

Ehrlich fand bekanntlich, dass bei Kaninchen nach Einbringung von Fluorescein in die Blutbahn dieser durch seine leuchtend grüne Fluoreszenz selbst noch in schwächster Konzentration sichtbare Farbstoff im Auge nach wenigen Minuten in der Form einer haarscharfen vertikalen, der Hornhaut-hinterfläche bogenförmig anliegenden grünen Linie auftritt, die von der Iris-peripherie ihren Ursprung nimmt. Das ist durch eine grosse Zahl späterer Untersucher (Schieck [273], Ulrich [318], Ehrenthal [63], Nicati [222], C. Hamburger [96], Verf. [341] usw.) immer wieder bestätigt worden. Die Deutungen, die Ehrlich der Erscheinung gab, haben sich jedoch teilweise wenigstens nicht aufrecht erhalten lassen.

Er selbst glaubte, den aus der Iris austretenden Flüssigkeitsstrom direkt sichtbar gemacht zu haben und erklärte das Zustandekommen der grünen Linie dadurch, dass von den beiden seitlichen Sektoren der Iris Flüssigkeitswirbel ausgingen, die in der Mittellinie zusammenprallen sollten. In ähnlicher Weise führte später Nicati (222) die Entstehung der Linie auf die dem Kammerwasser sich übertragende Pulsbewegung der eigentümlich angeordneten grösseren Irisgefässe zurück. Wie wir aber schon im ersten Abschnitt (S. 584) gesehen haben, sind derartige Flüssigkeitswirbel in der vorderen Kammer auf Grund anderer Versuche auszuschliessen. Auch entspringt die Linie in jeder Lage von dem zu oberst gelegenen Punkt der Iris (Ulrich [318]) und bleibt demnach aus, wenn das Auge so gestellt ist, dass die Regenbogenhaut horizontal steht (Schieck [273]). Endlich hat Ehrenthal (63) ein der Erscheinung am lebenden Tier ganz ähnliches linienförmiges Auftreten des Fluoresceins auch am toten beobachten können, wenn er Fluoresceinlösung unter Vermeidung stärkeren Druckes in die Carotis einspritzte.

Ist es somit wahrscheinlich, dass es sich bei der Ehrlichschen Linie nur um einen Senkungsvorgang des Fluoresceins in der vorderen Kammer handelt, so ist damit die Entstehung des seltsamen Phänomens doch noch keineswegs erklärt. Denn wenn es auch gelingt, in einfachen physikalischen Versuchen (Diffusion von Fluorescein durch tierische Membranen) ähnliche Senkungserscheinungen zu erhalten (Leber [180], Hamburger [98]), so ist hiermit für das Zustandekommen der Ehrlichschen Linie am lebenden Tier, wie die genannten Autoren selbst hervorheben, noch nicht viel gesagt. Auch die Erklärung Ehrenthals, dass die Linie aus dem Sinus venosus Schlemmii

stammen und dadurch zustande kommen solle, dass das Fluorescein durch Adhäsion im Kammerwinkel festgehalten werde und nur am obersten Punkte zur Loslösung kommen könne (vergl. auch Ulrich [318]), ist nicht ganz einleuchtend, da einmal die Linie ausbleibt, wenn durch Adrenalin die Gefässe der Iris zur Kontraktion gebracht werden (Verf. [342]), wobei der Sinus venosus seiner Struktur nach zweifellos am wenigsten durch das Mittel beeinflusst werden kann, und da zweitens die Linie gerade bei den Tieren fehlt, die einen viel besser ausgeprägten Sinus venosus haben, als das Kaninchen (z. B. beim Affen).

Es scheint mir überhaupt bei der Beurteilung der Ehrlichschen Linie bisher zu wenig berücksichtigt worden zu sein, dass sie ein im wesentlichen auf das Kaninchen beschränktes Phänomen ist, dass sie bei der Katze schon sehr viel weniger deutlich, beim Hund und Affen aber überhaupt nicht auftritt (Ehrenthal [63], Verf. [348]). Es darf ihr deshalb für die Kenntnis des Flüssigkeitswechsels im allgemeinen keine zu grosse Wichtigkeit beigemessen werden. Aber auch selbst für das Kaninchenauge schränkt sich ihre Bedeutung noch durch die von Nicati (222) gefundene Tatsache ein, dass ihr Auftreten von der Menge des jeweils eingeführten Fluoresceins abhängig ist, indem sie nämlich bei Anwendung sehr kleiner Dosen ausbleibt, bei grossen dagegen in einem massenhaften Farbstoffaustritt aus der gesamten Irisvorderfläche untergeht.

Wir dürfen daher in der Ehrlichschen Linie wohl ein sekundäres, vielleicht nur durch irgendwelche nebensächliche Umstände im Kaninchenauge hervorgerufenen Phänomen erblicken und müssen streng zwischen ihr und dem diffusen Fluoresceinaustritt aus den Irisgefässen unterscheiden, der an allen Tierarten beobachtet werden kann. Dieser letzteren Erscheinung aber alle Bedeutung für den intraokularen Stoffwechsel absprechen zu wollen, hiesse auf der anderen Seite auch wohl wieder zu weit gehen. Denn selbst, wenn es sich hierbei um einen reinen Diffusionsprozess handelte, dürfte er ein gewisses Interesse beanspruchen. Spielen doch auch normaliter in der Zusammensetzung des Kammerwassers krystalloide Bestandteile (Kochsalz, Traubenzucker, Harnstoff etc.) eine wesentliche Rolle. Und da es bei der Langsamkeit der Strömung wahrscheinlich ist, dass auch rein osmotische Prozesse bei dem Austausch dieser Stoffe beteiligt sind, so ist es schon an sich von Interesse zu wissen, aus welchen Teilen des Auges diffusionsfähige Substanzen, die im Blute im Überschuss vorhanden sind, in die Augenflüssigkeiten gelangen.

Aber der Fluoresceinaustritt aus der Iris hat, wie wir später genauer zu betrachten haben werden, noch die fernere Eigentümlichkeit, dass er in einem Parallelismus zu der Weite der Gefässe steht, in der Weise, dass er bei dem geringsten Hyperämie-erzeugenden Eingriff, sei es Reiz oder Druckherabsetzung, zu-, bei künstlicher Vasokonstriktion dagegen abnimmt (Verf.

[341/42]. Liesse sich diese Erscheinung hier an der Iris allenfalls auch noch auf eine nur durch die Änderung der Gefässweite bewirkte Vergrösserung resp. Verkleinerung der Diffusionsoberfläche beziehen, so können wir bei der ganz analogen Erscheinung am Ciliarkörper doch mit Sicherheit nachweisen, dass der vermehrte Fluoresceinaustritt dabei sowohl mit der qualitativen als mit der quantitativen Veränderung des abgesonderten Kammerwassers parallel geht. Es würde deshalb gekünstelt sein, eine Erscheinung, die an einer Stelle mit den Sekretionsvorgängen nachweisbar in Zusammenhang steht, an der anderen völlig von diesen trennen und auf rein nebensächliche Diffusionsprozesse zurückführen zu wollen. Wir müssen deshalb sagen, dass es durchaus nicht ausgeschlossen, ja sogar wahrscheinlich ist, dass der Fluoresceinaustritt aus der Iris etwas mit Absonderung zu schaffen hat, nur dürfen wir nicht vergessen, dass es bisher nicht möglich gewesen ist, in den Erscheinungen Diffusions- und Sekretionsvorgänge zu trennen, und dass deshalb nicht einfach jeder sichtbare Fluoresceinaustritt einer Flüssigkeitsabsonderung an Ort und Stelle gleichgesetzt werden darf.

Wir haben bereits eben Gelegenheit gehabt, zu erwähnen, dass das Fluorescein unter Umständen die Absonderungstätigkeit des Ciliarkörpers direkt sichtbar zu machen imstande ist. Auch dies hat zuerst Ehrlich nachgewiesen, indem er in seinem zweiten Hauptversuche zeigte, dass nach Entleerung der vorderen Kammer der neu abgesonderte Humor aqueus in Form dicker grüner Strahlen durch die Pupille aus der hinteren in die vordere Kammer einströmt, und dass die Quelle dieses spezifisch-schwereren, eiweissreicheren und mit Fluorescein beladenen Kammerwassers im Ciliarkörper zu finden ist, da dieser sich bei der Sektion eines solchen Auges strotzend mit dem grünen Farbstoff gefüllt zeigt.

Durch diese zweite Beobachtung Ehrlichs, die fast wichtiger ist, als die der „Linie“, wurde zum erstenmal zweifellos erwiesen, dass das nach Vorderkammerentleerung neu produzierte Kammerwasser von den Ciliarfortsätzen stammt. Greeff (80/81) hat dann später hierfür auch noch den nicht minder wichtigen anatomischen Beweis erbracht, indem er feststellte, dass an den Ciliarfortsätzen derjenigen Augen, bei denen vorher die vordere Kammer punktiert worden war, das Epithel in Form zahlreicher grosser Blasen abgehoben zu sein pflegt, die sich mit demselben geronnenen eiweiss- und fibrinhaltigen Inhalte gefüllt zeigen, wie die vordere Kammer.

Aber nicht nur bei diesem stärksten Eingriff, dem das intraokulare Sekretionsorgan ausgesetzt werden kann, sondern auch nach den leichtesten, die Quantität und Qualität der Absonderung nur eben beeinflussenden Reizen lässt sich mittelst der Fluoresceinmethode die sekretorische Tätigkeit des Ciliarkörpers sicherstellen (Verf. [341]). Wir haben also hier keineswegs einen schroffen unüberbrückbaren Gegensatz zwischen der normalen und der

nach Punction stattfindenden Kammerwasserbildung, sondern können durch Abstufung des Reizes alle Übergänge des Fluorescein- und Eiweisshalt zwischen den genannten Extremen willkürlich hervorrufen.

Wir werden auf diese Tatsache am Ende dieses Abschnittes noch einmal zurückzukommen haben, vorderhand sei jedoch die Besprechung der Fluoresceinerscheinungen hier abgebrochen. Denn es ist mit dem bisher Referierten etwa der Stand unserer Kenntnisse gegeben, so wie er sich bis zu dem Zeitpunkte gestaltet hatte, als durch die Untersuchungen C. Hamburgers (96—102) ein neues Moment in die Kontroverse gebracht wurde.

Während es sich nämlich bisher bei den Differenzen lediglich nur darum gehandelt hatte, ob Ciliarfortsätze allein oder Ciliarfortsätze und Iris zusammen die intraokulare Flüssigkeit liefern, eine Frage, die, wie wir schon einmal hervorgehoben haben, des allgemeineren physiologischen Interesses eigentlich entbehrt, wurde nun die Behauptung aufgestellt, dass normalerweise die Iris allein das Kammerwasser liefere, die Ciliarfortsätze dagegen nur unter ausnahmsweisen Verhältnissen sich daran beteiligten. Im Kern freilich schon in Ehrlichs Ansichten enthalten, erhielt diese Behauptung eine eigentliche Grundlage erst durch die von Hamburger verfochtene These vom „physiologischen Pupillenabschluss“. Denn, wenn wirklich nachgewiesen werden konnte, dass die Pupille normaliter für Flüssigkeit undurchgängig sei, so war allerdings damit erwiesen, dass nur die Iris und nicht der Ciliarkörper die Quelle des Kammerwassers sein könne.

Schon Ulrich (317) hatte darauf hingewiesen, dass im normalen Auge Iris und Linse fest aneinanderliegen. Seine anfängliche Begründung, dass der intraokulare Druck beide Teile aneinanderpresse, war zwar eine irrige, denn spätere genaue manometrische Messungen (Koster [150/52], Hamburger [97]), haben ergeben, dass im vorderen und hinteren Bulbusabschnitt der Druck stets der gleiche ist. Die Annahme selbst aber, die sich übrigens auch schon bei v. Helmholtz (110) und Schwalbe (286) findet, würde eine durchaus zureichende Erklärung in der von Ulrich später (323/25) sowie von Hamburger betonten Tatsache finden, dass die Regenbogenhaut durch die vordere Linsenoberfläche schwach zeltförmig vorgewölbt und dadurch die Kraft des Sphincter pupillae bei seiner Kontraktion teilweise gegen die Linse gerichtet wird. Hiermit allein ist jedoch der Pupillarabschluss natürlich nicht erwiesen. Denn einmal wissen wir nicht, wie gering diese Kraftkomponente des Sphinktertonus ist, ob also nicht selbst die schwache Strömung des Ciliarsekretes ihn zu überwinden vermag. Zweitens sind an der Unterseite der Regenbogenhaut wellige Unregelmässigkeiten nachgewiesen, die allenfalls der Flüssigkeit auch dann noch Durchtritt gestatten könnten, wenn die Iris leicht gegen die Linse angepresst würde.

Hamburger hat deshalb die Frage experimentell angegriffen und hat zurückgreifend auf allerdings noch unvollkommene Versuche von Ulrich (320), Gifford (73) und Koster (150) Injektionsversuche in die Hinterkammer angestellt, sich dabei aber statt der von den genannten Autoren benutzten Tusche des sehr viel geeigneteren Fluoresceins bedient.

Mit einer eigens dazu konstruierten Mikrospritze injizierte er ein feinstes Tröpfchen 20—30%iger Fluoresceinnatrium-Lösung in die hintere Kammer vom Kaninchen und konnte nun zu seiner Überraschung beobachten, dass der so überaus leicht diffusible Farbstoff daselbst bis zu 10 und 20 Minuten zurückgehalten wurde, während bei offener Kommunikation zwischen Hinter- und Vorderkammer zu erwarten gewesen wäre, dass er sofort in der Pupille hätte sichtbar werden müssen. Dies geschah jedoch nur dann, wenn durch Punktion der vorderen Kammer, Luxation des Bulbus oder dergl. eine verstärkte Absonderung der Ciliarfortsätze angeregt, die Hinterkammer „zum Überlaufen“ gebracht oder durch übermässige Pupillenerweiterung (im Dunklen) der Pupillarverschluss gesprengt wurde.

Aus diesen Versuchen, die auf ihre tatsächliche Richtigkeit von Leber (179) und Reinstein (251) nachgeprüft worden sind, und die ich auch selbst auf Grund eingehender Nachuntersuchung im wesentlichen bestätigen kann, scheint sich allerdings auf den ersten Blick mit zwingender Notwendigkeit die Schlussfolgerung zu ergeben, dass unter normalen Verhältnissen das Kammerwasser ganz oder wenigstens zum grössten Teil von der Iris stammt. Denn mit der Annahme eines ständigen, vom Ciliarkörper ausgehenden, in die vordere Kammer gelangenden Stromes lässt sich das lange Ausbleiben des Fluoresceinaustrittes aus der Pupille schlechterdings nicht vereinigen. Zwar wäre in diesem Punkte gegen Hamburger, der auf dem Standpunkt steht, dass die einmalige Regeneration des Kammerinhaltes etwa innerhalb $\frac{3}{4}$ Stunden erfolgt, geltend zu machen, dass die Kammerwasserproduktion (s. S. 587) wahrscheinlich eine viel langsamere ist. Immerhin liesse sich hiermit allein das so späte Auftreten des Fluoresceins in der Pupille natürlich noch nicht erklären, und die genannte Schlussfolgerung behielte trotzdem ihr Zwingendes.

Hamburger hat sie denn auch in aller Schärfe gezogen, ja er ist noch weiter gegangen und hat die Behauptung aufgestellt, dass normalerweise der Ciliarkörper überhaupt nur die geringe Leistung der Flüssigkeitslieferung für den Glaskörper zu besorgen habe, an der Kammerwasserproduktion sich aber nur dann beteilige, wenn durch irgend einen Reiz eine Hypersekretion bedingt oder durch Verlust von Humor aqueus erhöhte Anforderungen an die intraokulare Flüssigkeitsproduktion gestellt würden. Es würden demnach die Ciliarfortsätze gewissermassen nur ein Reserveorgan darstellen und es würden Verhältnisse vorliegen, die der von Schirmer (276) für die Tränensekreti ounachgewiesenen Tatsache entsprächen, dass nor-

malerweise nur die Conjunctiva die Befeuchtung des Auges besorgt, die Drüse dagegen erst bei übermässiger Tränenproduktion (z. B. beim Weinen) in Funktion tritt.

Dies sind zweifellos von den uns bisher gewohnten so wesentlich abweichende Anschauungen, dass es geboten scheint, ehe man sich ihnen anschliesst, genau zu prüfen, wie weit die experimentellen Grundlagen einwandfrei und zwingend sind, und ob nicht andere Tatsachen in direktem Gegensatz zu ihnen stehen.

Was zunächst den letzteren Punkt anbetrifft, so kann natürlich von der Aufzählung derjenigen Momente abgesehen werden, die schon bei der Wiedergabe der früheren Forschungsergebnisse ihre Erwähnung gefunden haben. Denn der Leser wird selbst am besten beurteilen können, was hiervon mit der Hamburgerschen Hypothese in Einklang zu bringen ist oder nicht. Nur einige noch nicht erwähnte Tatsachen sollen aufgeführt werden.

Die wichtigste ist die von Leber (179) nachgewiesene, dass, wenn man nach Abtragung der Hornhaut an der freigelegten Iris das ausströmende Ciliarsekret durch ein in die Pupille eingeführtes Röhrchen ableitet, die Iris selbst keine Spur von Sekretion erkennen lässt, sondern vollkommen trocken bleibt, während dabei gleichzeitig festgestellt werden kann, dass die Ciliarfortsätze noch absondern, selbst wenn in dem Röhrchen ein dem normalen Augendruck gleichkommender Aussendruck herrscht. Aus diesen Versuchen geht zum mindesten das eine sicher hervor, dass nach Punktion der vorderen Kammer die Iris im Vergleich zum Ciliarkörper nur einen ganz unbedeutenden Anteil an der Neuproduktion des Kammerwassers trägt, und es ist daher wahrscheinlich, dass auch im normalen Zustande dieses Verhältnis ungefähr das gleiche sein wird.

Aber auch mit der These des Pupillarabschlusses selbst stehen einige Tatsachen der Physiologie des Auges im Widerspruch. Denn wenn z. B. Hamburger denselben nach Eserineinträufungen am Tierauge am dichtesten gefunden und daraus den Schluss gezogen hat, dass beim Menschen nach Eseringebrauch oder während der Akkommodation der Pupillarabschluss ein vollkommener sein müsste, so ist dem gegenüber zu bemerken, dass durch die Untersuchungen von Hess (115) gerade am eserinierten oder akkommodierten Auge ein deutliches Schlottern nicht nur der Iris, sondern auch der Linse nachgewiesen ist, ja dass diese dabei um 1 mm im Auge herabsinkt. Von einem festen Anliegen der Iris an der Linse kann dabei wohl kaum die Rede sein. Auch die von Nuel und Benoit (226) gefundene Tatsache, dass nach Einspritzung eines kleinsten Tröpfchens Tuschesuspension in den Glaskörper von normalen menschlichen Augen intra vitam (es handelte sich dabei um Augen, die bei grösseren chirurgischen Eingriffen in der Umgebung der Orbita der Enukleation verfallen mussten) schon nach

einer halben Stunde Tuschekörnchen in der Pupille sichtbar werden, spricht gegen einen physiologischen Pupillarverschluss beim Menschen.

Die wichtigste Frage ist jedoch: sind denn die Hamburgerschen Versuche an sich vollkommen frei von Fehlerquellen? In der Tat sind sie es, wie ich aus eigener Anschauung sagen kann, nicht. Doch liegen die Verhältnisse viel zu verwickelt, um sie hier nach jeder Richtung hin zu beleuchten. Es sei deshalb nur erwähnt, dass es recht schwierig ist, selbst mit der feinen Spitze der Mikrospritze die Injektion auf die hintere Kammer zu beschränken. Es wird vielmehr des öfteren der Hauptteil des eingespritzten Fluoresceins in die Linse und vor allem in den vorderen Glaskörperraum gelangen. Dann ist es aber nicht verwunderlich, wenn längere Zeit bis zum Austritt des Farbstoffs aus der Pupille vergeht. Das von Hamburger benutzte Kriterium auf das richtige Gelingen der Injektion, die Punktion der vorderen Kammer, wird aber auch dann das Fluorescein aus der Pupille herbeizulocken vermögen. Dieser Einwand ist zuerst von Levinsohn (189/91) erhoben worden und steht in vollkommenem Einklang mit der schon von Schoeler und Uhthoff (283) gefundenen Tatsache, dass nach Einspritzung in den Glaskörper das Fluorescein meist sofort nach Kammerwasserabfluss in der Vorderkammer erscheint. Es beteiligt sich eben ein Teil der Glaskörperflüssigkeit an der Regeneration der Kammer. Ich kann dem noch hinzufügen, dass ich, selbst wenn ich den Hamburgerschen Versuch an Augen ausführte, die unter der Wirkung einer 10%igen subconjunktival injizierten Kochsalzlösung standen (wobei also sicher Ciliarkörpersekret ständig durch die Pupille strömte), den Austritt des Fluoresceins aus der Hinterkammer bisweilen erst nach 20 Minuten habe eintreten sehen. Es ist demnach durchaus möglich, dass das späte Auftreten des Fluoresceins in der Pupille von Fehlern, die in der Versuchstechnik selbst liegen, abhängt.

Mit alledem sollen die Hamburgerschen Versuche nicht etwa als absolut widerlegt hingestellt sein, auch soll das Verdienst des Autors nicht geschmälert werden, durch dieselben wieder von neuem die Frage nach den Quellen des Kammerwassers in Fluss gebracht und auf die Beteiligung der Iris dabei hingewiesen zu haben. Nur muss es klar betont werden, dass seine Schlussfolgerungen, soweit sie über diese letztere Tatsache hinausgehen, einstweilen noch nicht als bindend angesehen werden können.

Im Anschluss hieran dürfen übrigens auch noch zwei weitere Argumente nicht unbesprochen bleiben, die zugunsten der Trennung der Ciliarkörper- und Irisfunktion ins Feld geführt worden sind, und die teilweise ebenfalls auf Hamburger, teilweise bereits auf Ehrlich zurückgehen.

Einmal sollte die Farblosigkeit der Ciliarfortsätze nach intravenöser Fluoresceininjektion am normalen Auge im Vergleich zu dem hierbei deutlich sichtbaren Farbstoffaustritt aus der Iris für eine alleinige Absonderungstätigkeit der letzteren sprechen, doch hat sich zeigen lassen (Verf. [346], vergl. darüber auch Schoeler und Uhthoff [283] und Nicati [222]), dass bei

genauer Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse dieser Unterschied sich nicht aufrecht erhalten lässt.

Zweitens wurde behauptet, dass schon durch den normalerweise höheren Eiweissgehalt des Glaskörpers erwiesen sei, dass das Sekret des Ciliarkörpers nicht in die vordere Kammer gelange; denn dieser könne doch nicht nach vorn und hinten ein verschiedenes Sekret liefern. Hiergegen ist mit Nachdruck zu betonen, dass die Angabe über den höheren Eiweissgehalt des Glaskörpers sich nur durch eine nicht zutreffende Angabe Deutschmanns (51), die dieser selbst später wesentlich eingeschränkt hat (55) in die ophthalmologische Literatur eingeschlichen hat und daraus augenscheinlich kaum verdrängt werden kann. Denn der hohe Eiweissgehalt der Glaskörperflüssigkeit wird immer wieder zitiert, obwohl einwandsfrei nachgewiesen worden ist, dass wesentliche Differenzen zwischen Humor aqueus und Humor vitreus in dieser Beziehung nicht bestehen (vergl. das Nähere darüber S. 617/8).

In beiden erwähnten Richtungen steht also der Annahme nichts entgegen, dass der Ciliarkörper sowohl an der Bildung des Kammerwassers wie der Glaskörperflüssigkeit beteiligt ist.

Werfen wir zum Schlusse noch einmal einen Blick auf die gesamten in diesem Abschnitte referierten Untersuchungen zurück, so dürfen wir wohl sagen, dass es danach am wahrscheinlichsten ist, dass sich Iris- und Ciliarkörpersätze zusammen an der Produktion der Augenflüssigkeiten beteiligen, letztere allerdings in überwiegendem Maasse. Hiermit soll nicht etwa nur einfach ein Kompromiss zwischen den sich entgegenstehenden Ansichten geschlossen sein, sondern es sind meines Erachtens unter den geschilderten Beobachtungen in der Tat eine ganze Reihe, die für eine Beteiligung der Regenbogenhaut sprechen, und die nicht ignoriert werden dürfen. Auch bin ich nicht imstande einzusehen, warum der Umstand, dass die Iris sich an der Resorption des Kammerwassers beteiligt (vergl. S. 606), gegen eine sekretorische Funktion derselben sprechen soll (Leber [180]). Im Gegenteil wird, denke ich, im nächsten Abschnitte gezeigt werden können, dass eine Verbindung beider Prozesse sogar aus theoretischen Gründen sehr wahrscheinlich ist.

Auf der anderen Seite glaube ich aber, im Vorangehenden zur Genüge auseinandergesetzt zu haben, warum ich auch Hamburger nicht zu folgen vermag, wenn er eine prinzipielle Trennung der Absonderungsvorgänge in Iris und Ciliarkörper in der oben geschilderten Weise durchführen und im letzteren nur ein Reserveorgan erblicken will. Noch einmal möchte ich hervorheben, dass mir der Hauptfehler seiner Argumentation darin zu liegen scheint, dass er die der direkten Untersuchung nicht zugänglichen normalen Vorgänge völlig aus der Reihe der uns sonst bekannten Erscheinungen herausnimmt. Denn wenn man auch zugeben könnte, dass rein logisch genommen, eine solche Trennung möglich wäre, so dürfen wir meines Erachtens doch nicht vergessen, dass wir überhaupt in der ganzen Physiologie im strengsten Sinne „normale“ Zustände wohl niemals in unseren Experimenten untersuchen können. Überall sind wir darauf angewiesen, unsere An-

schauungen aus einer ganzen Reihe von Beobachtungen auch unter mehr oder minder abnormen Bedingungen zusammenzufassen. Und eine solche Zusammenfassung muss uns im vorliegenden Fall lehren, dass eine prinzipielle Differenz zwischen den beiden in Frage stehenden Organen nicht besteht, sondern nur höchst wahrscheinlich eine graduelle zu Gunsten der Ciliarfortsätze.

3. Die Abflusswege der intraokularen Flüssigkeit.

Im Vergleich zu den verwickelten und vielfach noch wenig geklärten Verhältnissen, mit denen wir es im vorigen Abschnitt zu tun hatten, haben sich unsere Kenntnisse von den Abflusswegen des Auges relativ einfach und übersichtlich gestaltet, nachdem in den hierher gehörigen früher lebhaft diskutierten Fragen mit der Zeit grösstenteils eine erfreuliche Übereinstimmung der Beurteilung erzielt worden ist. Das gilt vor allem von der bekannten Streitfrage über die Natur und die Topographie des Hauptabflusses aus dem Auge, des Canalis Schlemmii.

Bekanntlich hatte Schwalbe (286), der zum ersten Male gezeigt hatte, dass der Schlemmsche Kanal von der vorderen Kammer aus zu injizieren sei, diesen für einen Lymphraum gehalten und angenommen, dass er in offener Kommunikation mit der vorderen Kammer stehe. Ersteres hat er selbst später, ebenso wie Waldeyer, zugunsten der von Anfang an von Leber verfochtenen Ansicht von der Blutgefässnatur des Kanals zurücknehmen müssen und es herrscht heute auf Grund von Gefässinjektionen kein Zweifel mehr darüber, dass wir in diesem Gebilde eine Vene, und zwar einen seitlich an das Stromgebiet der episkleralen Venen angeschlossenen, plexiform angeordneten *Circulus venosus* vor uns haben, der durch seine aus einem einfachen Endothelrohr bestehende Wand und seine Einbettung in das starre Gewebe der Sklera eine gewisse Ähnlichkeit mit den venösen Sinus des Gehirns hat und deshalb auch vielfach als „*Sinus venosus Schlemmii*“ bezeichnet wird.

Aber auch die Differenzen über die offene oder nicht offene Kommunikation des Kanals mit der Vorderkammer haben in sehr einfacher Weise ihre Erledigung gefunden.

Schwalbe hatte eine offene Verbindung angenommen, weil es ihm gelungen war, den Kanal von der Kammer aus mit Berliner Blau zu injizieren, während Leber gefunden hatte, dass bei Verwendung eines Gemisches von Berliner Blau und Karminlösung nur das wirklich gelöste Karmin in den *Sinus venosus* eindrang und das kolloidale Berliner Blau in der Kammer zurückgehalten wurde, sodass die episkleralen Venen eine rein rote Injektion aufwiesen, während die Injektionsflüssigkeit selbst einen violetten Farbenton gehabt hatte. Über diese Streitfrage ist dann eine ganze Reihe von Arbeiten entstanden (Heisrath [107/8], Koenigstein [146], Gutmann [92] etc.), wobei die einen Autoren sich für die Schwalbesche, die anderen für die Lebersche Auffassung entschieden, bis dann die auffällige

Differenz durch die Untersuchungen von Leber und Bentzen (24) ihre sehr einfache Aufklärung fand. Es dringt nämlich das Berliner Blau nur dann nicht in die Gefässe ein, wenn es sich mit dem Kammerwasser vermischen kann und zwar, weil es dabei durch den Salzgehalt desselben in gröberen Flöckchen ausgeschieden wird, während es dagegen nach vorheriger Entleerung der Kammer schon bei einem Injektionsdruck von der Höhe des normalen intraokularen Drucks leicht in den Sinus venosus und in die episkleralen Venen hineingeht.

Es handelt sich also höchstens um eine Wortdefinition, was man unter „offener“ Kommunikation verstehen will. Dass hiermit keine weiten Öffnungen gemeint sein können, ist selbstverständlich; denn dass solche zwischen einem Blutgefäss und der Vorderkammer beständen, wäre an sich undenkbar. Es ist übrigens auch direkt an Injektionspräparaten mit Berliner Blau oder Tusche (Gutmann [92], Asayama [11], Nuel [226]), zu sehen, dass die Verbindungswege durch die Lücken im Fontanaschen Raum, die Spalten zwischen der sich hierselbst in einer Anzahl getrennter Platten auflösenden Membrana Descemeti und endlich durch die interzellulären Kittlinien des Endothels im Sinus venosus selbst dargestellt werden. Es sind also in letzter Linie dieselben mit einer mehr oder minder flüssigen Substanz ausgefüllten Zwischenräume, durch die nach J. Arnold die Diapedese der weissen und roten Blutkörperchen vorstatten geht, und die im ganzen Kapillarsystem des Körpers vorhanden sind, ohne dass wir daselbst von offener Kommunikation sprechen. Der Vorgang der Flüssigkeitsbewegung auf solchen Wegen und durch solche Lücken gleicht vielmehr dem einer Filtration, von der wir ja auch im streng physikalischen Sinne wissen, dass es nur von der Grösse der Filterporen abhängt, ob grössere oder kleinere suspendierte Partikelchen dabei passieren können, und es wird deshalb auch die ganze erwähnte Partie im Auge (Fontanascher Raum, Ligamentum pectinatum und Sinus venosus) in der Ophthalmologie vielfach als „Filtrationswinkel“ bezeichnet.

Dass übrigens nicht nur im toten, sondern auch im lebenden Zustande Flüssigkeit auf der beschriebenen Bahn das Auge verlässt, ist neuerdings noch durch Versuche von Nuel (226) und Asayama (11) bewiesen worden, indem nach Einführung sehr fein verteilter Tusche in den Glaskörper oder die vordere Kammer von menschlichen oder Kaninchenaugen (unter möglicher Vermeidung von Druckerhöhung) Tuschekörnchen sowohl im Sinus venosus als in den episkleralen Venen gefunden werden konnten.

Es bedürfte übrigens dieses Beweises eigentlich kaum, da einerseits bei den Versuchen am toten Auge nur quantitative, aber nicht prinzipielle Abweichungen von den intra vitam bestehenden Zuständen in Frage kommen können (vgl. S. 586 und 634), zweitens uns aus der Pathologie des Glaukoms sowie aus Experimenten (Weber [336], Bentzen [23] etc.), die Verlegung des Kammerwinkels als Ursache einer Drucksteigerung und somit die Bedeutung des Sinus venosus als des hauptsächlichsten Abführweges des Auges zur Genüge bekannt ist. Auch ist das fast vollständige Fehlen des Kanals bei angeborenem Hydrophthalmus (Römer [257]) ein weiteres in diese Richtung fallendes Argument.

Endlich sei noch erwähnt, dass Lauber (167) auch die durch die Aufnahme des Kammerwassers notwendig bedingte Verdünnung des Blutes in den Ciliarvenen direkt an dem geringeren Blutkörperchengehalt desselben nachgewiesen haben will, was jedoch in Anbetracht des langsamen und deshalb an Menge sehr geringen Abflusses der Augenflüssigkeiten wohl noch der Kontrolle bedarf.

Weniger gesichert, jedoch durch die Untersuchung aus den letzten Jahren immerhin auch zu einem gewissen Abschluss gelangt, sind unsere Kenntnisse von dem zweiten Abflussweg der vorderen Kammer, demjenigen durch die Irisgefäße.

Schon seit langer Zeit war die Vermutung ausgesprochen worden (Leber), dass die Iris sich an der Resorption des Kammerwassers beteiligt, und zwar weil bei den Injektionen von der vorderen Kammer aus bisweilen auch eine der Vortexvenen sich mit der Injektionsmasse gefüllt zeigt. Doch konnten hierbei immerhin Gefäßzerreißungen oder bei Anwendung von diffusen Injektionsflüssigkeiten (Karminlösung) auch reine Diffusionserscheinungen im Spiele sein.

Es sind deshalb zahlreiche Untersuchungen vermittelt Injektionen von körnigen Substanzen, hauptsächlich Zinnober und Tusche, in die vordere Kammer angestellt worden (Brugsch [32], Tueckermann [314], Morf [217], Staderini [294], Gifford [72/3]), um festzustellen, ob diese korpuskulären Elemente in die Iris eindringen oder nicht. Es gelang auch in der Tat, dieselben immer in der Iris, im Corpus ciliare und in der Aderhaut nachzuweisen, doch wurden sie meist nicht frei, sondern in Leukocyten eingeschlossen gefunden, wodurch das erlangte Resultat für die gestellte Frage natürlich belanglos wurde. Der Fehler aller dieser Untersuchungen lag darin, dass einesteils (Zinnober-Versuche) eine intraokulare Entzündung entstand, andernteils, auch wenn diese sich vermeiden liess (Tusche-Versuche), die eingeführten körnigen Substanzen infolge von Kammerwasserabfluss in ein aus dem neu-abgesonderten Humor aqueus sich abscheidendes Fibringerinnsel eingeschlossen wurden. Es musste deshalb mit der Untersuchung solange gewartet werden, bis sie wieder frei geworden waren, wobei dann den Leukocyten reichlich Zeit gelassen wurde, sich ihrer zu bemächtigen.

Wirklich beweisend sind deshalb nur die neuen Versuche von Nuel und Benoit (226) und von Asayama (11), bei denen die Tusche entweder in den Glaskörper oder aber unter Vermeidung von Kammerwasserabfluss in die vordere Kammer injiziert wurde und die Augen schon nach wenigen Stunden zur mikroskopischen Untersuchung enukleiert wurden. Bei diesen Versuchen, die teils an frisch toten, teils an lebenden Tieraugen, ja sogar an normalen, aus chirurgischen Gründen zur Enukleation bestimmten Menschenaugen ausgeführt wurden, ergab sich in übereinstimmender Weise, dass die Tusche sowohl von den Iriskrypten (Fuchs), als diffus von der ganzen Oberfläche aus in nicht unbeträchtlicher Menge in die Regenbogenhaut eindringt, und zwar gelangt sie dabei besonders tief in dieselbe hinein, wenn die Tusche, die immer vorher filtriert sein muss, in den Glaskörper injiziert wird. Denn bei ihrem Weg nach vorn durch die Zonula wird sie dann gewissermassen noch ein zweites Mal filtriert und es sind infolgedessen die in die vordere Kammer dringenden Körnchen von besonderer Feinheit.

Ist nun auch gegen alle diese Tuschversuche vielleicht der Einwand zu erheben, dass in das lockere Gewebe der Iris die Tusche wie in einen Schwamm auch ohne vorhandenen Flüssigkeitsstrom eindringen kann (Gifford [73]) — hierfür spräche z. B. auch das Vorhandensein von Tusche im Gewebe des Ciliarkörpers —, so ist doch das übereinstimmende Ergebnis, dass in den Versuchen an toten Augen die Tuschekörnchen direkt im Lumen der Iris-

und Vortexvenen gefunden wurden, kaum anders zu erklären, als dass die Injektionsflüssigkeit wirklich durch diese Gefässe abströmt.

An lebenden Augen ist dieser Befund freilich — mit Ausnahme eines menschlichen Auges (Nuel) — nicht wieder gefunden worden. Doch fand sich auch hier in einer grossen Zahl von Tierversuchen die Tusche ringförmig um die Venen herum abgelagert, während die Arterien derartige schwarze Einscheidungen nicht zeigten. Es muss daher wohl angenommen werden, dass auch im Leben Flüssigkeit aus der Kammer in die Iris und in das dem Fontanaschen Raum benachbarte lockere Gewebe des Ciliarkörpers eindringt, und wir haben daher in den Venen dieser Teile den zweiten, wenn auch weniger mächtigen Abflussweg des Kammerwassers zu erblicken.

Was die Vereinbarkeit dieser Resorptionsfähigkeit der Iris mit ihrer im vorigen Abschnitt diskutierten Beteiligung an dem Absonderungsvorgang betrifft, so kann ich, wie ich schon dort vermerkt habe, einen notwendigen Widerspruch zwischen diesen beiden Funktionen nicht erblicken. Im Gegenteil möchte ich meinen, dass, wenn selbst körnige Substanzen in das durchlässige Irisgewebe und bis in die Venen desselben hineingelangen, umgekehrt aus den kleinsten Arterien und vor allem aus den arteriellen Kapillaren, die doch in demselben porösen Gewebe liegen und in denen notwendig ein höherer Blutdruck als der intraokulare Druck herrscht, auch etwas in das Kammerwasser hinausfiltrieren muss (vergl. S. 632). Wir werden aber wohl nicht fehlgehen, wenn wir der Iris, sowohl bezüglich der Sekretion wie der Resorption, im Vergleich zu den Ciliarfortsätzen einerseits und dem Sinus venosus andererseits eine relativ unbedeutende Rolle zuschreiben.

Weitere Abführwege hat die vordere Kammer nicht. Denn die von den alten Anatomen angenommene tröpfchenförmige Ausscheidung des Kammerwassers auf der Hornhautoberfläche ist bekanntermassen nur ein Leichenphänomen und dem Eindringen von Flüssigkeit intra vitam ist durch die Endothelzellen der Descemetschen Membran (Leber) ein Hindernis gesetzt (vergl. Abschnitt III, S. 658).

Dagegen können diffusible Substanzen in das Gewebe der Cornea sowohl von aussen als auch vom Kammerwasser aus eindringen. Hierauf beruhen die mit der Ferrocyanalkaliummethode gefundenen vermeintlichen „Filtrationslinien“ (Knies, Weiss, Ulrich), die schon im vorigen Abschnitt erwähnt wurden, und die deshalb hier nicht nochmals erörtert zu werden brauchen.

Auch längs der perforierenden vorderen Ciliargefässe bestehen augenscheinlich keine Verbindungen, denn weder Schwalbe (286) noch Leber (170) haben Lymphscheiden an diesen Gefässen nachweisen können.

Damit steht nicht in Widerspruch, dass an diesen Stellen umgekehrt, unter die Bindehaut gespritzte Substanzen in die vordere Kammer gelangen können (Bellar-

minoff [20], Addario [5], Verf. [343]). Denn die hier eindringenden Mengen (für NaCl und Ferrocyankalium direkt gemessen) sind so klein, dass es sich dabei sehr wohl um Diffusion durch das Gewebe selbst handeln kann, wobei allerdings das bei subconjunktivalen Adrenalininjektionen direkt nachweisbare örtlich beschränkte Eindringen dafür spricht, dass längs der Gefäße das naturgemäss hier etwas lockere Gewebe die Diffusion leichter vorstatten gehen lässt.

Sicher aber ist, dass die vordere Kammer nirgends direkt mit Lymphgefässen kommuniziert, dass also das Kammerwasser nur auf dem Wege der Filtration in die Blutgefäße das Auge verlassen kann, und dieses Fehlen eigentlicher abführender Lymphgefäße im Innern des Auges gewinnt eine prinzipielle Bedeutung, indem uns durch diese Einrichtung die konstante Erhaltung der Form und Spannung des Bulbus gesichert erscheinen muss (Leber). Geringere Bedeutung scheint mir demgegenüber die mehr nur eine Wortdefinition betreffende Frage zu haben, ob die Augenkammern selbst als „Lymphräume“ (Schwalbe) betrachtet werden sollen. Denn sie deckt sich mit der relativ untergeordneten Frage, auf die wir im zweiten Hauptabschnitt näher werden eingehen müssen, ob man die zweifellos von der Körperlymphe sich wesentlich unterscheidenden Augenflüssigkeiten mit dem Namen Augen-„Lymph“ belegen will oder nicht. Zweckmässig würde es mir freilich erscheinen, die zu falschen Vorstellungen Anlass gebende Bezeichnung „Lymphräume“ ganz fallen zu lassen.

Über die Abflusswege des Glaskörpers sind unsere Kenntnisse bedeutend unvollkommenere. Das erklärt sich dadurch, dass, wie schon a priori zu sagen ist, dem langsamen Flüssigkeitswechsel im Glaskörper entsprechend, die aus ihm abführenden Bahnen, wenn solche überhaupt existieren, viel weniger umfangreich wie diejenigen der vorderen Kammer und daher der Beobachtung sehr viel schwerer zugänglich sein müssen.

Zwei Wege sind es, auf denen der Glaskörperflüssigkeit überhaupt nur ein Abfluss offen steht, nämlich nach vorn durch die Zonula und nach hinten durch den Sehnerven.

Was zunächst den ersteren anbetrifft, so ist es schon seit Janins Beobachtung, dass an am Sehnerven aufgehängten Leichenaugen die Glaskörperflüssigkeit durch eine Hornhautwunde langsam abtropft (131), bekannt, dass die Zonula filtrationsfähig ist. Ebenso ist die Wiederherstellung der vorderen Kammer nach Abfluss des Kammerwassers an der Leiche (Deutschmann [50]) nur in diesem Sinne zu erklären (vergl. S. 641). Aber auch im lebenden Auge filtrierte Glaskörperflüssigkeit durch die Zonula nach vorn, sobald eine Druckdifferenz zwischen Glaskörperraum und vorderer Kammer besteht. Das beweist der meist sofort erfolgende Austritt von in den Glaskörper eingespritztem Fluorescein aus der Pupille nach Punktion der vorderen Kammer (Schoeler und Uthoff [283], Levinsohn [190]).

Für den intakten geschlossenen Bulbus scheint dies auf den ersten Blick allerdings keine weitere Bedeutung zu haben, da hier Druckdifferenzen zwischen vorderem und hinterem Bulbusabschnitt nach Kisters und C. Hamburgers Manometermessungen (150, 97) nicht bestehen können. Es ist jedoch sehr wahrscheinlich, dass die durch diese Versuche erwiesene fast momentane Druckausgleichung im Auge nicht, wie man zunächst glauben möchte, in der Weise zustande kommt, dass das die beiden Räume trennende, aus Ciliarkörper, Zonula, Linse und Iris bestehende Septum durch die Druckerhöhung im Glaskörper nach vorn gedrängt wird, sondern dadurch, dass Flüssigkeit durch die Zonula in die vordere Kammer filtriert. Wenigstens ist anders nur schwer die von Leplat (187) festgestellte Tatsache zu erklären, dass bei Druckerhöhung im Glaskörper die vordere Kammer niemals nachweisbar seichter wird, wenn das Auge geschlossen ist, sondern nur dann, wenn Flüssigkeit aus ihr durch eine Kanüle entweichen kann (Priestley Smith [293]). Hiermit stimmt auch die Beobachtung überein, dass durch stundenlanges Komprimieren des hinteren Bulbusabschnittes ein bedeutender Teil der Glaskörperflüssigkeit aus dem Auge ausgepresst werden kann, ohne dass sich währenddessen die Tiefe der vorderen Kammer wesentlich vermindert (Verfasser [349]). Vor allem aber ist von Bedeutung, dass nach Groenholm (84) bei Filtrationsversuchen mit dem Filtrationsmanometer fast die gleiche Menge Flüssigkeit ins Auge einfließt, wenn die Einlaufskanüle statt in der vorderen Kammer im Glaskörperraum liegt.

In dem Filtrieren von Flüssigkeit durch die Zonula, sobald der Druck im Glaskörper den in der vorderen Kammer übersteigen will, könnte übrigens eine Regulationsvorrichtung erblickt werden, da die eigentlichen Abführwege des Glaskörpers (wenn solche existieren) plötzlich an sie gestellten höheren Ansprüchen wegen ihrer Enge zweifellos viel weniger zu genügen vermögen werden, als die Abflusswege der vorderen Kammer. Hiermit würde denn auch die experimentelle Beobachtung übereinstimmen, dass am Tiere enorme exsudative, also raumbeengende Netzhautablösungen erzeugt werden können, ohne dass es zu einer nachweisbaren Drucksteigerung kommt (Verf. [347]).

Zurzeit sind das jedoch noch in vieler Hinsicht rein theoretische Erörterungen und es bedürfte daher sehr noch weiterer Experimente über diesen Gegenstand. Solche Untersuchungen würden freilich mit nicht geringen Schwierigkeiten zu kämpfen haben.

Muss schon die Erörterung der Frage, wie bei abnormer Druckerhöhung im Glaskörper die Flüssigkeitsverteilung im Auge sich gestaltet, einstweilen mit einem „non liquet“ abgebrochen werden, so gilt das noch mehr von der Frage, ob unter ganz normalen Druckverhältnissen eine Flüssigkeitsbewegung im Glaskörper statthat, und wenn dies der Fall ist, in welcher Richtung sie vor sich geht.

Die Versuche mit diffusiblen Substanzen haben hier keine einwandfreie Antwort geben können, da erstlich die Verbreitung dieser Stoffe (Jodkalium, Fluorescein) in verschiedener Richtung angegeben wird (Ulrich, Knies, Leplat, Ovio), ausserdem aus solchen Versuchen noch nicht ohne weiteres auf eine Flüssigkeitsbewegung geschlossen werden darf. Aber auch die Versuche mit Tusche haben im Stiche gelassen, weil diese sich im Glaskörper sowohl nach vorn wie nach hinten verteilt, und ausserdem niemals sicher entschieden werden kann, was hiervon auf Rechnung der im ersten Moment durch die Injektion selbst gesetzten Druckerhöhung kommt.

Wenn freilich, wie in den Nuelschen Experimenten (226/7) noch eine halbe Stunde nach der an sich schon mit möglichster Vermeidung einer Druckerhöhung vorgenommenen Glaskörperinjektion Tusche kontinuierlich aus der Pupille in die vordere Kammer strömt, so wird man das nur noch sehr schwer in der eben angedeuteten Weise erklären können, sondern man muss eigentlich zu der Annahme gedrängt werden, dass es sich hier in der Tat um eine nach vorn gerichtete, wenn auch langsame Strömung handelt. Der Widerspruch, der darin zu der Auffassung liegt, dass der Zufluss der Glaskörperflüssigkeit vom Ciliarkörper stammt, also in der umgekehrten Richtung verläuft, scheint mir indessen einstweilen nicht lösbar.

Besser hiermit in Einklang steht der konstant erhobene Befund (Gifford [72], Ulrich [320], Nuel [226], Leber [180]), dass Tusche vom Zentralkanal in die Scheiden der Zentralgefäße und von hier in den Intervaginalraum des Optikus gelangt. Doch darf man auch diesen Abflussweg nicht überschätzen. Wenigstens ist die Drucksteigerung (sog. „Glaucoma posticum“), die Stilling (298/9) durch Abbindung des Sehnerven am Kaninchenauge hervorgerufen haben wollte, den Nachuntersuchern (Schoeler [281], Russi [268], Marckwort [202], Leplat [186], Ulrich [322]) nicht wieder gelungen. Auch haben sowohl Priestley Smith (293), wie Leplat (187) und Niesnamoff (224) in Versuchen, bei denen unter erhöhtem Druck Flüssigkeit in den Glaskörper injiziert wurde, während die vorderen Abflusswege (durch Injektion von Vaseline in die vordere Kammer oder Bestreichen des vorderen Bulbusabschnittes mit Kollodium) verlegt waren, die Menge des Abflusses, welchem nun allein noch der Weg nach hinten offen stand, nur $= \frac{1}{50}$ der aus der vorderen Kammer unter gleichem Druck ausströmenden Flüssigkeitsmenge gefunden. Und dabei ist beim Kaninchenauge der Abflussweg durch den Sehnerven im Vergleich zum Auge anderer Tiere oder des Menschen nach Nuel (227) noch ein relativ bedeutender.

In Anbetracht der schon für das Kammerwasser festgestellten sehr geringen Strömungsgeschwindigkeit und unter Berücksichtigung des erheblich grösseren Inhaltes des Glaskörperraumes würde sich hieraus eine so langsame Flüssigkeitsbewegung innerhalb des Humor vitreus ergeben, dass es nicht unmöglich wäre, dass an dem Ersatz der Glaskörperflüssigkeit unter normalen Bedingungen wesentlich Diffusionsprozesse beteiligt sind. Eine derartige Auffassung würde hier nicht in der Weise, wie wir es beim Kammerwasser besprochen haben, eine unberechtigte Sonderung der normalen Erscheinungen aus der Reihe der übrigen Beobachtungen heraus bedeuten, denn auch bei mehr oder minder abnormen Druckverhältnissen hat sich eine wirkliche Flüssigkeitsbewegung im Glaskörper, wie wir gesehen haben, nur in sehr problematischer Weise nachweisen lassen. Auch würde mit der Annahme überwiegender Diffusionsprozesse in Einklang stehen, dass schwer diffusible Substanzen, wie die Eiweisskörper und gewisse Antikörper (Hämolsine), während sie bei Druckherabsetzung und Reizen in grosser Menge in das Kammerwasser eintreten, im Glaskörper dabei bisher niemals gefunden worden sind (Verf. [343], Römer [263]). Es scheint danach, als ob unter annähernd normalen Druckverhältnissen keine wesentliche Filtrationsströmung des Ciliarsekrets nach hinten durch die Zonula hindurch in den Glaskörper stattfände. Nach Glaskörperverlust dagegen erfolgt ein Ersatz desselben, d. h. also eine Flüssig-

keitsfiltration in den Glaskörperraum hinein ohne jeden Zweifel, allerdings auch dann selbst mit auffälliger Langsamkeit.

Es braucht wohl kaum hinzugefügt zu werden, dass mit einer solchen Annahme, wie sie eben als möglich bezeichnet worden ist, natürlich nicht der eigentliche intraokulare Absonderungsprozess als Strömungsvorgang in Frage gezogen wird. Denn nicht darum handelt es sich, ob dieser auf Diffusionsvorgängen beruhen könnte, sondern nur darum, ob das zweifellos in Form einer langsamen Strömung abgesonderte Ciliarsekret (also das Kammerwasser) noch unter Druck in den Glaskörper eindringt, oder ob es durch Zonula und Hyaloidea mit der Glaskörperflüssigkeit nur in Diffusionsverkehr steht.

Endlich sei noch des Perichorioidealraumes gedacht, eines kapillären Spaltraums zwischen Chorioidea und Sklera. Für gewöhnlich wird dieser Raum freilich keinen Abflussweg für die intraokulare Flüssigkeit, sondern nur für die Gewebsflüssigkeit der Aderhaut darstellen. Denn einem Abfluss der Glaskörperflüssigkeit auf diesem Wege müsste eine Passage der Flüssigkeit durch Netz- und Aderhaut vorangehen, was ebenso wie die Durchdringung dieser Membran in umgekehrter Richtung sehr unwahrscheinlich ist. Trotzdem scheinen manche Autoren (z. B. Birnbacher und Czermak [27]) an einen solchen Modus procedendi gedacht zu haben. Bei ganz abnormen Zuständen kann jedoch zweifellos auch intraokulare Flüssigkeit im Perichorioidealraum resorbiert werden, nämlich wenn bei Operationen, speziell Iridektomien, der Ciliarkörper an seiner Basis von der Sklera losgerissen worden und dadurch die vordere Kammer mit dem Perichorioidealraum in Kommunikation gesetzt worden ist. Auf diese Weise können nämlich, wie Fuchs (67a) gezeigt hat, ausgedehnte Ablösungen der Aderhaut entstehen, die aber gutartigen Charakters sind, da das in den Perichorioidealraum eingedrungene Kammerwasser daselbst schnell resorbiert wird. Auf dieser Eigenschaft des genannten Raumes hat sogar neuerdings Heine (106) eine neue Operation gegen das Glaukom gegründet, die auf der absichtlichen Ablösung des Ciliarkörpers („Cyklodialyse“) beruht.

Was die Abflüsse des Perichorioidealraums selbst anbetrifft, so ist es noch strittig, ob derselbe durch die Gefässcheiden längs der Venae vorticosae mit dem Tenonschen Raum kommuniziert (Schwalbe, Leber), oder ob diese Scheiden innerhalb der Emissarien in der Sklera blindsackartig endigen (Birnbacher und Czermak [27], Langer [161]). In letzterem Falle wäre nach Birnbacher und Czermak an diesen Stellen die Möglichkeit für eine direkte Rückfiltration der Flüssigkeit in die Venae vorticosae gegeben, da durch die plötzliche Verengerung des Lumens dieser Venen bei ihrem Durchtritt durch die Sklera eine starke Abnahme des Blutdruckgefälles in ihnen bedingt wird.

II. Die Beziehungen des intraokularen Flüssigkeitswechsels zur Lehre von den transsudativen und resorptiven Prozessen im allgemeinen.

Nachdem in den vorigen Abschnitten der Versuch gemacht worden ist, in knappen Umrissen ein Bild des jetzigen Standes unserer Kenntnisse von dem örtlichen und zeitlichen Verlauf des intraokularen Flüssigkeitswechsels

zu geben, kann nunmehr in eine Diskussion über das eigentliche Wesen der diesem Flüssigkeitsaustausche zugrunde liegenden Prozesse eingetreten werden.

Ehe dies jedoch an der Hand des hierfür bis heute vorliegenden Untersuchungsmaterials geschehen soll, müssen erst die die Diskussion hier beherrschenden Fragestellungen kurz skizziert werden. Auch wird es bezüglich einiger in den Erörterungen stets wiederkehrender physikalischer Grundbegriffe zweckmässig sein, von vornherein zu definieren, in welchem Sinne sie im folgenden angewendet werden sollen, da in ihrem Gebrauche bisher noch durchaus keine vollständige Übereinstimmung herrscht.

Was zunächst die Frage nach der Natur des intraokularen Absonderungsvorganges anbetrifft, so findet man die Diskussion meist darüber geführt, ob es sich dabei um einen Filtrations- oder einen Sekretionsprozess handelt. Diese Formulierung der Fragestellung scheint mir keine sehr zweckmässige zu sein. Denn dass das Kammerwasser und die Glaskörperflüssigkeit keine echten Sekrete sind, d. h. nicht in die Reihe von Speichel, Pankreassaft, Galle oder dergleichen gestellt werden dürfen, ist ebensowenig zweifelhaft, als dass die Ciliarfortsätze keine richtige Drüse darstellen. Es mangelt hierzu den Augenflüssigkeiten eben die Eigenschaften, die wir als die charakteristischen echter Sekrete anzusehen gewohnt sind, dass nämlich in ihnen Substanzen enthalten sind, die im Blute gar nicht, oder in vergleichsweise nur minimaler Menge vorkommen, und dass die Absonderung in hohem Maasse vom Blutdruck unabhängig ist.

Die Kammerwasserproduktion gehört vielmehr unzweifelhaft in die Kategorie derjenigen Prozesse, die wir unter dem Namen der Transsudationsvorgänge zusammenfassen können, und zu denen in erster Linie die Bildung der Lymphe, diejenige des Harn,,wassers“, der Cerebrospinalflüssigkeit und teilweise auch die Entstehung des Fruchtwassers zu rechnen ist. Bei diesen Vorgängen treten die eben als für die Drüsensekretion charakteristisch aufgeführten und mit einer aktiv-sekretorischen Tätigkeit der Zellen zu erklärenden Erscheinungen in den Hintergrund, und das Gesamtbild wird wesentlich von Vorgängen beherrscht, die einer physikalischen Erklärung zugänglich sind, wie die Abhängigkeit der Quantität der ausgeschiedenen Flüssigkeit vom Blutdruck und die Abhängigkeit ihrer Qualität von der chemischen Zusammensetzung des Blutserums. Die Frage, die seit Jahren die Lehre von der Lymphbildung und den anderen eben genannten Transsudationsvorgängen im lebenden Organismus beherrscht, lautet demnach: Inwieweit lassen sich die zur Beobachtung gelangenden Erscheinungen auf uns bekannte physikalische Prozesse, speziell auf Filtrations- und Diffusionsvorgänge zurückführen, und inwieweit reichen diese physikalischen Erklärungen nicht aus, sind wir vielmehr gezwungen, besondere in den Zellen sich abspielende Vorgänge anzunehmen, die auf eine von uns zurzeit noch nicht näher zu erklärende Weise die genannten physikalischen Prozesse modifizieren?

Ganz ebenso hat für uns die Fragestellung bezüglich der Kammerwasserproduktion zu lauten, und hier wie dort darf nicht vergessen werden, dass es nur eine Analogie ist, wenn solche hypothetische, zur Erklärung notwendig werdende aktive Zelltätigkeiten als „sekretorische“ bezeichnet, d. h. den Leistungen der Drüsenepithelien gleichgestellt werden.

Auch wenn wir der Frage nach dem Wesen des Flüssigkeitsabflusses aus dem Auge näher zu treten haben werden, wird sich die Aufgabe in analoger Weise gestalten. Auch hier wird es sich darum handeln, zu scheiden, was auf die uns geläufigen physikalisch-chemischen Prozesse zurückgeführt werden kann, und was die Annahme sog. „vitaler“ Zelltätigkeiten erfordert. Und wie uns bei der die Absonderungsvorgänge betreffenden Kritik die Direktive durch die umfassenden physiologischen Untersuchungen über die Lymphbildung, die Harnwasserbildung etc. vorgezeichnet ist, so hier durch die nicht minder eingehenden Untersuchungen über die Resorptionsvorgänge in den serösen Höhlen und im interstitiellen Bindegewebe.

Das mag auf den ersten Blick zwar befremden, da zunächst zwischen dem Flüssigkeitsabfluss aus dem Auge und den genannten Resorptionsvorgängen keine genügende Verwandtschaft zu bestehen scheint. Doch liegt dies weniger in der Sache, als in der Bezeichnung. Denn auch bei dem, was wir im Bindegewebe Resorption nennen, spielen die gleichen physikalischen Prozesse, welche die Flüssigkeits- und Stoffausfuhr aus dem Auge bedingen, die wesentlichste Rolle, als da sind: Abfluss auf offenen Abfuhrwegen infolge des Gewebedrucks, Rückfiltration in die Gefässe, Imbibition und Stoffabfuhr vermittelt osmotischen Ausgleiches. Ja es können sogar diese physikalischen Prozesse, wenigstens nach dem Urteil einer Reihe von Autoren, als ausreichend zur Erklärung der gesamten bei der interstitiellen Resorption auftretenden Erscheinungen betrachtet werden. Hiermit ist auch gleich der Grund angegeben, weshalb es nicht gut durchführbar ist, hier ebenso wie bei der Absonderung schon allein durch die Bezeichnung die rein physikalisch erklärbaren Vorgänge von den „vitalen“ zu trennen. Denn wenn es auch an sich der grösseren Klarheit halber wünschenswert wäre, ebenso wie dort den Namen „Sekretion“, so hier den Begriff der „Resorption“ auf jene vitalen Zellprozesse zu beschränken, so würde sich doch daraus ergeben, dass für die Resorption im Zellgewebe und vielleicht auch in den serösen Höhlen die Bezeichnung „Resorption“ überhaupt in Wegfall zu kommen hätte, was unzweifelhaft dem üblichen Sprachgebrauch zu sehr zuwider laufen würde. Bei den Vorgängen im Auge kommt freilich dieser Widerspruch mit der üblichen Bezeichnungsweise nicht in Betracht, und es kann deshalb hier der Ausdruck Resorption ganz gut vermieden werden. Nur darf bei solcher Namenscheidung niemals vergessen werden, dass dadurch kein das Wesen der Sache betreffender Unterschied gegenüber den Vorgängen postuliert sein soll, die

wir im Unterhautbindegewebe eben gemeinhin als Resorption zu bezeichnen gewohnt sind.

Auch was den physikalischen Begriff der Filtration anbetrifft, so scheint es mir nicht überflüssig, mit wenigen Worten zu definieren, in welchem Sinne er im folgenden angewendet werden soll. Unter Filtration versteht man im allgemeinen den durch eine Druckdifferenz bedingten Durchtritt einer Flüssigkeit durch eine poröse Membran, wobei, der Grösse der Poren entsprechend, in der Flüssigkeit suspendierte korpuskuläre Elemente mehr oder minder zurückgehalten werden. In diesem Sinne spricht man ebensowohl von Filtration durch künstliche Filter, wie von Filtration durch tierische Membranen. Hierbei scheint mir jedoch meist ausser Acht gelassen zu werden, dass zwischen diesen Prozessen doch insofern ein Unterschied besteht, als das, was das eine Mal ein physikalisch nachweisbarer Vorgang ist, das andere Mal mehr oder minder nur eine Hypothese bleibt.

Denn wenn wir feststellen können, dass bei Filtration von Eiweisslösungen durch tierische Membranen der Gehalt des Filtrates an Eiweiss stets bedeutend geringer ist als der der ursprünglichen Lösung, während andererseits Lösungen von Krystalloiden unverändert durchgehen, so ist es doch nur eine Annahme, dass die teilweise Retention des Eiweisses durch die Grösse der Membranporen bedingt ist. Es darf dabei nicht vergessen werden, dass es sich um dieselben Membranen handelt, die, zwischen zwei Lösungen eingeschaltet, auch Krystalloiden gegenüber sich mehr oder minder schwer durchgängig verhalten (Osmose), und dass bei beiden Vorgängen die Erklärung durch die Annahme von Poren nur eine hypothetische ist. Wissen wir doch nicht einmal, ob wir die Poren der tierischen Membranen in den interzellularen Kittlinien oder im Protoplasma der Zellen selbst anzunehmen haben.

Gestützt wird die Hypothese freilich dadurch, dass eine ganze Reihe der für die Filtration durch tierische Membranen ermittelten Gesetze mit der Annahme von Poren sich gut vereinbaren lassen. So ihre annähernde Übereinstimmung mit den von Poiseuille für den Ausfluss aus Kapillarröhren gefundenen Gesetzen, ferner die Abnahme des relativen Eiweissgehaltes des Filtrats bei steigender Druckdifferenz, die auf eine durch Membrandehnung bedingte Porentorsion zurückgeführt werden kann etc. Doch ist ja zur Genüge bekannt, wie unsicher und wechselnd die Resultate der hier einschlägigen Untersuchungen an tierischen Membranen ausgefallen sind (W. Schmidt [278/9], Runeberg [267], Gottwald [78], Tigerstedt und Santesson [308], Cohnstein [42/3] u. a.). Auch erleidet ihre Übertragbarkeit auf die im lebenden Organismus stattfindenden Prozesse noch dadurch eine Einbusse, dass diese Filtrationsversuche (mit Ausnahme derjenigen von Cohnstein) stets gegen die freie Luft, also gegen den Druck 0 vorgenommen wurden, dass aber die Dehnung der Membran und die Torsion ihrer Poren eine andere sein muss, wenn die gleiche Druckdifferenz zwischen zwei hydrostatischen Drucken erzeugt wird, wie es im lebenden Körper stets der Fall ist.

Endlich muss berücksichtigt werden, dass wir von einer Reihe von tierischen Zellmembranen (Froschlunge [Tigerstedt und Santesson]; Endothel der Descemet [Leber] etc.) wissen, dass sie, solange die Zellen überlebend sind, überhaupt nichts hindurchfiltrieren lassen, ja dass auch an der Gefässwand eine Filtration unter ganz normalen Lebensbedingungen bisher noch nicht direkt im Experiment hat beobachtet werden können (Glax u. Klemensiewicz [74]).

Aus dem Gesagten geht zur Genüge hervor, dass wir nicht imstande sind, den Prozess der Filtration durch tierische Membranen ebenso einwandfrei zu definieren, wie wir es für die künstlichen Filter zu tun vermögen, und

noch viel weniger können wir deshalb aus den Erscheinungen, unter denen irgend ein Prozess im lebenden Organismus verläuft, folgern, dass wir einen reinen Filtrationsprozess durch eine tierische Membran vor uns haben. Hier wie dort können wir nur sagen, dass die Erscheinungen sich mit der Annahme von feinsten Poren und der Annahme einer Filtration durch diese Poren in Einklang bringen lassen, und nur in diesem Sinne soll es im folgenden zu verstehen sein, wenn von einer Flüssigkeitsbewegung im Auge gesagt wird, dass sie als Filtrationsvorgang aufgefasst werden kann.

Scheint nach diesen Auseinandersetzungen für das tiefere Verständnis eines Vorganges im lebenden Körper vielleicht auf den ersten Blick nicht viel gewonnen, wenn wir ihn mit einem Filtrationsprozess analogisieren können, so darf dabei doch das Wichtigste nicht übersehen werden, dass wir ihn damit in die Reihe derjenigen Vorgänge gerückt haben, die einer rein physikalischen Erklärung zugänglich sind. Diese Unterscheidung gegenüber den Prozessen, bei denen einstweilen noch jeder physikalische Erklärungsversuch versagt, ist es ja aber gerade, auf die es uns in unserer Auseinandersetzung über die intraokularen Flüssigkeitsbewegungen am meisten ankommt. Denn nur auf diese Weise können die Grenzen klargelegt werden, die einstweilen unserer naturwissenschaftlichen Erkenntnis hier noch gezogen sind.

Endlich muss noch erwähnt werden, dass die „Filtrationsvorgänge“ im lebenden Organismus niemals allein vorkommen, sondern, da stets gegen eine andere Flüssigkeit filtriert wird, und da die lebenden Scheidewände im Körper, ähnlich wie die toten tierischen Membranen, den verschiedenen gelösten Substanzen in verschiedenem Maasse den Durchtritt gestatten, immer mit osmotischen Prozessen vergesellschaftet sind. Dies hat bekanntlich Cohnstein, der diese Vorgänge besonders genau untersucht hat (42), dazu veranlasst, den resultierenden Gesamtvorgang unter dem Namen „Transsudation“ zusammenzufassen und H. J. Hamburger (103) ist diesem Vorgange gefolgt. Wenn ich dem mich trotzdem nicht anzuschliessen vermag, so geschieht es deshalb, weil der Begriff der „Transsudation“ nun einmal schon seit langem für einen bestimmten, zur „Exsudation“ in einer gewissen Parallele, oder wenn man will, auch in einem gewissen Gegensatz stehenden Prozess im lebenden Organismus verwendet wird, und weil leicht das Missverständnis entstehen könnte, als wenn beide Prozesse miteinander identisch, somit die intravitale Transsudation ein durchaus dem physikalischen Experiment gleichzusetzender Vorgang wäre, was jedoch in dieser Schärfe niemals behauptet werden kann. Es scheint mir deshalb zweckmässiger, lieber stets den nur wenig umständlicheren Ausdruck „Filtration und Osmose“ zu gebrauchen.

Damit soll natürlich nicht gesagt sein, dass es nicht, abgesehen von der Wahl des Namens, in einer bestimmten Hinsicht auch seine Berechtigung hat, den Gesamtvorgang unter einen Begriff zusammenzufassen, und zwar weil wir selbst im physikalischen Experiment bei den Vorgängen, die sich zwischen zwei durch eine tierische Membran getrennten Flüssigkeiten abspielen, bis heute noch nicht imstande sind, im einzelnen zu scheiden, was von dem zur Beobachtung kommenden Resultat auf hydrostatische Druckkräfte, und was auf die eigentlichen „osmotischen“ Kräfte zurückzuführen ist. Hierzu müssten wir die in der Membran selbst vor sich gehenden Prozesse kennen, die sich ja aber für beide Vorgänge unserer Beurteilung einstweilen noch völlig entziehen.

Für die physiologische Forschung ist es jedoch erforderlich, nach Möglichkeit zwischen hydromechanischen und osmotischen Vorgängen zu unterscheiden, weil sonst ein Fortschritt in der Analysierung des Flüssigkeits- und Stofftransportes im lebenden Körper nicht erzielt werden kann. Denn hier handelt es sich darum, festzustellen,

was davon einerseits auf die treibende Kraft des Blutdrucks, andererseits auf molekulare Konzentrationsdifferenzen zurückgeführt werden kann. Dem entspricht ja auch die in der Physiologie im allgemeinen übliche Terminologie. Nur muss man sich darüber klar sein, dass die physikalisch-theoretischen Grundlagen für eine solche Scheidung einstweilen noch nicht genügend gesichert sind¹⁾.

Wenden wir uns nach diesen einleitenden Bemerkungen nunmehr der Erörterung selbst zu, inwieweit zur Erklärung der intraokularen Flüssigkeitsproduktion und -abfuhr physikalisch-chemische Kräfte ausreichen, so können wir das gesamte für unseren Zweck zu verwertende Untersuchungsmaterial in zwei grosse Gruppen scheiden.

Erstens nämlich werden wir die vorliegenden Untersuchungen über die quantitative Beeinflussung des intraokularen Flüssigkeitswechsels infolge von Änderungen des Blutdruckes oder des Augendruckes, bedingt durch Nervenreize oder durch Medikamente, daraufhin zu sichten haben, ob sie sich nach rein hydrostatischen Gesetzen erklären lassen, oder ob sie die Annahme aktiv-sekretorischer Zelltätigkeit erfordern. Zweitens werden in analoger Weise die Untersuchungen über die qualitative Beschaffenheit der intraokularen Flüssigkeiten zu prüfen sein, sowohl im normalen Zustande, als auch unter den verschiedensten eben aufgezählten abnormen Bedingungen, als endlich auch nach Einführung körperfremder Substanzen in die Blutbahn, und zwar besonders daraufhin, inwieweit sich Abweichungen von denjenigen Befunden ergeben, die bei einem reinen Filtrationsprozess zu erwarten wären, und bis zu welchem Grade diese Abweichungen wiederum, durch osmotische Prozesse erklärt werden können oder nicht.

Da die quantitativen Verhältnisse nicht besprochen werden können, ohne jeweiligen Hinweis auf die qualitativen, so wird es zweckmässig sein, mit letzteren zu beginnen. Untersuchen wir also zuerst:

1. Die Zusammensetzung der Augenflüssigkeiten in Hinblick auf die sie regulierenden Kräfte.

Was zunächst die Zusammensetzung des normalen Kammerwassers sowie der normalen Glaskörperflüssigkeit anbetrifft, so herrscht unter den verschiedenen hierüber angestellten Analysen im wesentlichen eine so gute Übereinstimmung, dass es entbehrlich erscheint, sie hier alle einzeln aufzuführen. Vielmehr wird es genügen, Mittelwerte aus ihnen zusammenzustellen. Nur muss voraus bemerkt werden, dass nach dem Tode eine langsam zunehmende Vermehrung der festen Bestandteile der Augen-

¹⁾ Um Einwendungen vorzubeugen, möchte ich ausdrücklich bemerken, dass mir das praktische Bedürfnis dieser Sonderung auch bestehen zu bleiben scheint, selbst wenn man mit Traube (310a) die Vorgänge der Osmose auf Differenzen der Oberflächenspannungen zurückführen will.

flüssigkeiten statthat, die auf Diffusions- und Mazerationserscheinungen (besonders an der Linse) beruht, und an der nach Deutschmann (55) und Kletzinsky (130) sowohl die Eiweisskörper als auch die Salze beteiligt sind. Nach dem letzteren Autor kann sie in 48 Stunden die doppelte Höhe des normalen Gehaltes erreichen. Aus diesem Grunde liegen vollständige zuverlässige Analysen der menschlichen Augenflüssigkeiten nicht vor, doch finden sich unter den verschiedenen Tierspezies nur so unbedeutende Differenzen, dass anzunehmen ist, dass innerhalb der Säugetiergruppe überhaupt kein wesentlicher Unterschied besteht. Aber auch bei der Untersuchung der tierischen Augenflüssigkeiten ist bisher, wenigstens soweit es sich um Analyse der anorganischen Bestandteile handelt, dieser Fehler noch nicht ganz vermieden worden. Denn da hierfür sehr viel grössere Mengen Humor aqueus und vitreus erforderlich sind, als z. B. zur Bestimmung des Eiweissgehaltes, so konnte das Material nur von bereits verendeten Schlachttieren entnommen werden. Es wird deshalb bei den Angaben über den Gehalt an verschiedenen Salzen immerhin daran zu denken sein, dass die Werte teilweise etwas zu hoch gefunden sein könnten.

Das Kammerwasser und die Glaskörperflüssigkeit stellen vollkommen farblose, wasserklare Flüssigkeiten von schwach alkalischer Reaktion dar, die normalerweise keine geformten Elemente enthalten und auch niemals Fibrinausscheidungen erkennen lassen. Ihr Gehalt an festen Bestandteilen beträgt etwas mehr als 1% (Kletzinsky [130], Lohmeyer [195], Cahn [35], Michel und Wagner [213] etc.) und das spezifische Gewicht ist im Durchschnitt = 1,008 (Golowin [75]). Von den festen Bestandteilen wird der bei weitem grösste Bruchteil von den anorganischen Stoffen beigetragen, und zwar enthält sowohl der Humor aqueus wie der Humor vitreus 0,7—0,8% Chlornatrium, sowie geringe Bruchteile von Prozenten an kohlensaurem Natron, Chlorkalium, schwefelsaurem Kali, phosphorsaurem Natron, phosphorsaurem Kalk und phosphorsaurer Magnesia (zusammen nur etwa = 0,1—0,2%). Nach Peters (238) berechnet sich der gesamte Salzgehalt des Kammerwassers aus dem elektrischen Leitungsvermögen desselben auf ca. 0,83% NaCl.

Was den Chlorkaliumgehalt anbetrifft, so ist auffallend, dass Lohmeyer und Cahn ihn in übereinstimmender Weise im Glaskörper relativ höher als im Kammerwasser gefunden haben. Das Verhältnis des Chlorkalium zum Chlornatrium war dabei im Humor aqueus ein niedrigeres, im Glaskörper ein höheres, als es gewöhnlich vom Serum angegeben wird. Doch lassen sich aus diesem an sich auffallenden Befunde darum schwer irgendwelche weiteren Schlüsse ziehen, weil erstlich, wie schon oben erwähnt, die zur Untersuchung verwendeten Augen nicht völlig frisch waren, zweitens weil das, was unter Humor vitreus verstanden wird, möglicherweise nicht immer nur die reine in den Maschen des Glaskörpergerüsts befindliche Flüssigkeit ist, sondern eine Vermischung dieser mit aus der Gerüstsubstanz ausgequetschter Flüssigkeit oder Bruchteilen jener selbst. Eine solche Verunreinigung findet nämlich wahrscheinlich immer statt, wenn man den Glaskörper zerschneidet und die hierbei auslaufende Flüssigkeit auffängt, wie dies in der Regel geschieht.

Diese Flüssigkeit enthält dann auch bisweilen etwas mehr Eiweiss als der Humor aqueus, während die bei einer Glaskörperpunktion in die Kanüle austretende oder die nach Gefrierung des ganzen Augapfels aus dem

unverletzten Glaskörper beim Auftauen durch ein Papierfilter ablaufende reine Glaskörperflüssigkeit den gleichen, ja oft sogar einen geringeren Gehalt an echten Eiweisskörpern aufweist, wie das Kammerwasser.

Der Umstand, dass die mittelst Punktion aus dem Glaskörper des lebenden Tieres entnommene Flüssigkeit meist einen geringeren Eiweissgehalt aufweist, als der Humor aqueus, ja dass sie nicht selten eine Eiweissausfällung durch Esbachsches Reagens ganz vermissen lässt (Verf. [341]), würde in guter Übereinstimmung zu der im vorigen Abschnitt aufgestellten Hypothese stehen, dass die Glaskörperflüssigkeit wesentlich nur im Diffusionsverkehr mit dem von den Ciliarfortsätzen abgesonderten Humor aqueus steht.

Was den Eiweissgehalt des Kammerwassers anbetrifft, so darf entgegen früheren sich widersprechenden Angaben jetzt als sichergestellt betrachtet werden, dass derselbe in völlig frischem Zustande im Durchschnitt nur etwa $\frac{1}{50}$ — $\frac{1}{40}$ % beträgt. Doch scheinen normalerweise Schwankungen zwischen 0,01 und 0,04% vorzukommen (Deutschmann [55], Dogiel [57], Leber [180], Verf. [341]). Mit welchem Anteil hieran Serumalbumin und -globulin beteiligt sind, lässt sich nicht mit Sicherheit sagen, da die Eiweismengen in den lebend einem Tiere entnommenen Augenflüssigkeiten zu einer derartigen Bestimmung zu gering sind. Bei Untersuchung von toten Augen mit bereits etwas vermehrtem Eiweissgehalt fand Cahn beide Eiweisskörper in etwa der gleichen Menge, indessen stammten diese dann wahrscheinlich grösstenteils aus der Linse.

Da noch mehrfach von quantitativen Eiweissbestimmungen in der geringen Kammerwassermenge eines einzelnen Auges die Rede sein wird, sei kurz die Methode beschrieben, die sich hierzu nach des Verfassers Urteil am besten eignet. Es wird das Kammerwasser am lebenden Tier aus dem luxierten Auge durch Einstich einer mit einer Pravaznadel armierten Glaskanüle ohne Aspiration entnommen — auch Glaskörperflüssigkeit ist in derselben Weise zu erhalten — und in ein kleines Reagenzröhrchen entleert, worauf das halbe Volumen Esbachschen Reagens zugesetzt wird. Die entstehende Trübung, resp. der Niederschlag, wird nun mit einer Skala von verschiedensten Serumverdünnungen von bekanntem Eiweissgehalt verglichen, an denen die Esbachsche Reaktion unter Einhaltung der gleichen Flüssigkeitsmengen angestellt worden ist. Auf diese Weise gelingt es, den Eiweissgehalt der frisch entleerten Augenflüssigkeiten von einem einzelnen Auge, wenn er sich zwischen relativ niedrigen Werten bewegt, bis auf etwa 0,01% genau zu schätzen, und es ist daher möglich, im Tierexperiment unter den verschiedensten abnormen Verhältnissen vergleichende Eiweissbestimmungen vorzunehmen.

Ausser diesen geringen aber konstanten Mengen Eiweiss enthalten die Augenflüssigkeiten, wie gegenüber früheren verschiedenen lautenden Angaben (Gruenhagen [89] u. a.) jetzt ebenfalls mit absoluter Sicherheit nachgewiesen ist, stets Traubenzucker, und zwar etwa in der Menge von 0,05% (Chabbas [37], Jesner [132], Pautz [234]). Nur im Hungerzustande soll er (beim Kaninchen) verschwinden.

Endlich ist noch in geringer Menge Harnstoff (Millon, Woehler, Pautz [234]), Paramilchsäure (Gruenhagen [89], Pautz [234]) und ein saccharifizierendes Enzym (Leber [180]) darin nachgewiesen worden, dagegen kein tryptisches.

Eine zweifellose Differenz zwischen Kammerwasser und Glaskörperflüssigkeit besteht darin, dass in letzterer regelmässig eine mucinartige Substanz (Virchow [331], Portes [245]), von Moerner (215) als „Hyalomukoid“ bezeichnet, in der Menge von 0,06 bis 0,1% vorkommt, die im

Humor aqueus nur in Spuren oder gar nicht nachzuweisen ist. Doch braucht hierin nicht notwendig ein Grund für die Annahme einer verschiedenen Abkunft beider Flüssigkeiten erblickt zu werden, da auch diese Substanz möglicherweise aus dem Glaskörpergerüst stammt.

Es scheint nämlich auch die zur Ausfällung dieses Körpers dienende Reaktion (Essigsäurezusatz nach starker Verdünnung) bei solcher Glaskörperflüssigkeit, die durch Punktion aus dem lebenden Auge gewonnen ist, viel schwächer auszufallen.

Der osmotische Koeffizient des Kammerwassers und der Glaskörperflüssigkeit ist von allen Untersuchern (Dreser [61a], Kunst [160], H. J. Hamburger [103], Manca und Deganello [199]) stets höher als der des Blutserums gefunden worden und zwar ist das Verhältnis bei ein und demselben Tierindividuum nach den letztgenannten Autoren wie 113:100. Auf dieses Faktum, das in Hinblick auf die ungemeine Langsamkeit des Flüssigkeitswechsels besonders auffällig ist, da eigentlich durch diese die Gelegenheit zu einem völligen osmotischen Ausgleich mit dem Inhalt der Gefäße doch in hohem Maasse gegeben sein sollte, werden wir an späterer Stelle noch zurückzukommen haben.

Überblicken wir das Gesamtergebnis der Analyse der normalen Augenflüssigkeiten, so haben wir dieselben hiernach zweifellos am ehesten unter die Transsudate zu rubrizieren. Wie jene enthalten sie zunächst einmal keinen Stoff, der dem Blutserum fremd ist. Es wäre also von dieser Seite aus nichts dagegen einzuwenden, wenn man sich den Absonderungsvorgang der Augenflüssigkeiten als einen Filtrationsvorgang vorstellen wollte.

Nicht unerhebliche Schwierigkeiten bereitet allerdings bereits ihr relativ hoher Salzgehalt und das dadurch bedingte Übergewicht ihres osmotischen Druckes gegenüber dem des Blutserums. Zwar teilen sie diese Eigenschaft mit der Lymphe, aber die dort einleuchtende Erklärung, dass beim Auffangen der Lymphe ja niemals die aus den Gefäßen austretende Flüssigkeit allein, sondern stets eine Mischung dieser mit den Stoffwechselprodukten der Gewebe (Blut- + Gewebelymphe) zur Untersuchung kommt (Korányi [149], Roth [264]), kann für unseren Fall nicht in dem gleichen Maasse zutreffen, da die Stoffwechselprodukte der Linse und des Glaskörpergewebes im Verhältnis zu denen anderer Gewebe jedenfalls verschwindend geringe sein werden. Peters (239) sieht deshalb in dem hohen osmotischen Druck einen gewichtigen Beweisgrund gegen die reine Filtrationshypothese. Sicherer scheint mir jedoch hierüber noch nicht zu sagen zu sein, und es darf dabei daran erinnert werden, dass sich ganz Ähnliches bei der Cerebrospinalflüssigkeit findet.

Der auffälligste Punkt ist zweifellos der geringe Eiweissgehalt der Augenflüssigkeiten, durch den dieselben in eine Reihe mit der Cerebrospinalflüssigkeit, dem Fruchtwasser, dem in den Glomerulis der Niere ausgeschiedenen Harnwasser und in einen starken Gegensatz zur Lymphe treten. Will man nach einer für die sämtlichen aufgeführten Absonderungsvorgänge gemeinsamen Erklärung dieser Differenz suchen, so könnte man einmal an den der Transsudation entgegenstehenden Gegendruck denken, der in den einzelnen Fällen durch Augendruck, Hirndruck, intrauterinen Druck und Harn-

wegedruck repräsentiert wird. Doch ist dagegen einzuwenden, dass wir nicht wissen, ob der Gewebedruck, wenigstens im Verhältnis zu dem jeweiligen Kapillardruck, wirklich ein sehr viel untergeordneterer ist, als die genannten Höhlendrucke. Nach Landerer (162) soll derselbe ja selbst im subcutanen Gewebe bis zu $\frac{2}{3}$ des Blutdruckes betragen.

Mindestens mit derselben Berechtigung könnte man deshalb die Hypothese aufstellen, dass bei den sämtlichen Prozessen das Vorhandensein einer besonderen, die Gefäße deckenden Epithelschicht die Ursache des verhinderten Eiweissaustrittes bildet. Denn nicht nur im Auge finden wir eine solche im Ciliarkörperepithel und wenn man will im Irisendothel, sondern auch die Glomeruli, die Plexus chorioidei und die Eihäute weisen einen Epithelüberzug auf.

Für das Auge glaubte man eine Zeitlang den Beweis für die Richtigkeit dieser letzteren Anschauung erbracht zu haben und zwar auf Grund der Erscheinungen bei abnormem Eiweissaustritt ins Kammerwasser. Als nämlich Greeff (80) die Beobachtung gemacht hatte, dass nach Punktion der vorderen Kammer das Epithel der Ciliarfortsätze sich in ausgedehntem Umfange in Blasenform abgehoben findet, hatte er zugleich die Hypothese aufgestellt, dass die Entblössung der Ciliarfortsätze von ihrem Epithel die Ursache des vermehrten Eiweissaustrittes und vor allem der Fibrinausscheidung sei, in dem Sinne wie Weigert die fibrinöse Exsudation an Haut und Schleimhäuten auf Verlust der Deckepithelien zurückgeführt hatte. Diese Anschauung, so plausibel sie auch auf den ersten Blick ist, hat sich jedoch nicht in vollem Umfange aufrecht erhalten lassen. Denn Bauer (17) konnte zeigen, dass die Blasenbildung zeitlich nicht in hierfür ausreichender Weise mit dem Eiweiss- und Fibrinaustritt zusammenfällt, ja dass, wenn zwecks Vermeidung plötzlicher Druckdifferenzen das Kammerwasser ohne Aspiration nur tropfenweise durch eine sehr feine Stichkanüle entleert wird, die Blasenbildung fast völlig hinten gehalten werden kann, ohne dass darum der Eiweiss- und Fibringehalt des neugebildeten Humor aqueus ein niedrigerer wird. Es ist demnach wahrscheinlich, dass die blasige Abhebung des Epithels nicht die Ursache der qualitativen Änderung des Kammerwassers, sondern eine mehr nebensächliche Erscheinung ist, die ihrerseits in rein mechanischer Weise durch den rapide einsetzenden Flüssigkeitsaustritt aus den Ciliarkörpergefäßen bei plötzlicher Kammerentleerung bedingt ist.

Hiermit stimmt auch eine von mir gemachte und noch nicht publizierte Beobachtung überein, dass bei überlebenden, mit physiologischer Kochsalzlösung unter annähernd normalem Druck von der Aorta aus durchspülten Kaninchen nach Punktion der vorderen Kammer ebenfalls Epithelblasen an den Ciliarfortsätzen nachgewiesen werden können, denen dann nur natürlich der geronnene Inhalt fehlt.

Vor allem aber spricht gegen die Greeffsche Auffassung, dass durch Einwirkung äusserer Reize auf Conjunktiva oder Cornea, seien sie mecha-

nischer, chemischer oder elektrischer Natur (Gruenhagen [88/90], Jesner [132], Verf. [341/3]), sowie durch vasomotorische Einflüsse (Trigeminusreizung und Sympathicusdurchschneidung, Jesner [132], Lodato [194]) eine mehr oder minder starke Eiweiss- und Fibrinausscheidung ins Kammerwasser hervorgerufen wird, ohne dass dabei immer blasige Abhebungen des Ciliarepithels beobachtet werden (Verf.). Im Gegenteil, sie gehören hierbei nach meinen neueren Erfahrungen eher zu den Ausnahmen (vergl. auch Angelucci [7] und Tornabene [309]).

Wir können daraus wohl mit Sicherheit schliessen, dass die Abhebung des Epithels für den Eiweissdurchtritt keine *conditio sine qua non* darstellt. Dagegen dürfen wir nicht behaupten, dass damit auch erwiesen wäre, dass die Ursache der normalen Eiweissretention überhaupt nicht im Ciliarepithel und die vermehrte Eiweissausscheidung nicht in einer Schädigung desselben zu suchen sei. Denn, wenn es auch nicht die groben Läsionen, d. h. nicht die blasigen Abhebungen sind, so könnten es doch immerhin andere, schwerer oder gar nicht sichtbare Veränderungen der Epithelschicht sein, auf denen diese Erscheinungen beruhten. In dieser Modifikation wäre also die Greeffsche Hypothese durchaus nicht von der Hand zu weisen. Wir werden an anderer Stelle hierauf noch einmal zurückzukommen haben.

Dass es ferner nicht die Druckentlastung allein sein kann, auf der die Eiweiss- und Fibrinausscheidung beruht, braucht kaum erst noch ausdrücklich ausgeführt zu werden. Denn wir haben schon vorhin auseinandergesetzt, dass auch das Vorhandensein des intraokularen Druckes allein schwerlich die Ursache der normalen Eiweissretention sein kann. Auch würde eine solche Auffassung in Widerspruch mit dem für die Filtration von Eiweisslösungen gefundenen Gesetz geraten, dass mit Sinken des Gegen-drucks der relative Eiweissgehalt des Filtrates abnimmt. Vor allem aber spricht dagegen die eben erwähnte Tatsache, dass wir auch im geschlossenen Auge bei allen möglichen Reizen einen starken Eiweiss- und Fibringehalt im Kammerwasser finden. Denn da im weiteren Verlaufe dieses Abschnittes wird gezeigt werden können, dass in der geschlossenen Bulbuskapsel Druckänderungen innerhalb der Gefässe sich bis zu einem hohen Grade dem ganzen Augeninhalt mitteilen, also so starke Druckdifferenzen zwischen Gefäss- und Augendruck, wie am offenen Auge niemals vorkommen können, so ist es sehr unwahrscheinlich, dass die Druckdifferenz die einzige oder die wesentlichste Ursache für die qualitative Veränderung des Kammerwassers sein sollte.

Wir müssen uns deshalb nach einem anderen Moment umsehen, das allen den genannten reizenden oder Augendruck-vermindernden, zur Eiweissausscheidung führenden Verfahren gemeinsam ist. Ein solches ist nur in der Gefässerweiterung zu finden und es ist deshalb wohl das Plausibelste, auf diese in erster Linie die Änderung der Kammerwasserzusammensetzung

zurückzuführen. Dies ist übrigens nicht nur eine Argumentation per exclusionem, sondern auch einen direkten Beweis für unsere Annahme haben wir in Händen. Es gelingt nämlich, sowohl durch Faradisierung des Hals-sympathicus, als auch mit einem der wirksamsten vasokonstriktorischen Mittel, dem Adrenalin, bei lokaler Anwendung am Auge, selbst die stärkste Hyperämie der intraokularen Gefässe, nämlich diejenige nach Punktion der vorderen Kammer, zu unterdrücken; und obwohl auch hierbei zweifellos noch ein starker Druckunterschied zwischen Ciliarkörpergefässen und Kammerinhalt bestehen muss, enthält der neugebildete Humor aqueus nunmehr so wenig Eiweiss, wie normales Kammerwasser im geschlossenen Auge und demgemäss fehlen ihm auch die Fibringeneratoren (Verf. [342]). Hierfür gibt es meines Erachtens keine andere Erklärung, als dass es sich dabei um eine direkte Folge der Verengerung der Ciliarkörpergefässe handelt.

Wir können demnach sagen, dass der Eiweissaustritt ins Kammerwasser in erster Linie von der Weite der absondernden Gefässe abhängig ist und zwar besteht hier ein so inniger Zusammenhang, dass schon der leiseste mechanische Reiz (Pinseln der Conjunktiva mit einem feinen Haarpinsel) dazu genügt, um eine geringe Hyperämie und damit auch eine leichte Vermehrung des Eiweissgehaltes im Humor aqueus hervorzurufen. Auch können wir von dieser feinsten bis zu den stärksten Hyperämie-erzeugenden Methoden jede beliebige Stufe der qualitativen Änderung des Kammerwassers herstellen.

Durch diesen überaus feinen Konnex mit dem Zustande der Gefässe steht die Kammerwasserabsonderung unter allen Transsudationsvorgängen, bis zu einem gewissen Grade wenigstens, einzig da. Denn bei der Harnwasserabsonderung existiert derselbe in diesem Maasse zweifellos nicht, ebensowenig bei der Cerebrospinalflüssigkeit, obwohl hier m. W. noch keine völlig ausreichenden entsprechenden Untersuchungen vorliegen¹⁾ und nur von der Körperlymphe wissen wir, dass unter der Einwirkung von Wärme ihr Eiweissgehalt zunimmt (H. J. Hamburger [103], vgl. auch Verf. [344]). Doch selbst hier kann es sich, da zur Erzielung des genannten Effektes bis nahe an Verbrühungstemperaturen herangegangen werden muss, ev. nicht bloss um Gefässerweiterung, sondern um gleichzeitige direkte Endothelschädigung handeln, in der Weise, wie wir ja z. B. von der Niere wissen, dass Zellschädigungen in den Kapillaren (vorübergehende Anämie etc.), Albuminurie

¹⁾ Angelucci (7) gibt zwar bestimmt an, bei wiederholten Ventrikelpunktionen keine Veränderung im Eiweissgehalt der Cerebrospinalflüssigkeit gefunden zu haben, doch wird, wie er auch selbst hervorhebt, durch derartige Punktionen keine Herabsetzung des Hirndruckes bedingt, die mit der des Augendruckes nach Kammerentleerung zu vergleichen wäre. Andererseits findet sich bei Hill (120) unter Berufung auf Halliburton die entgegengesetzt lautende Behauptung, dass sich bei freiem Abfluss der Liquor in seiner Zusammensetzung der des Serums nähere. Es ist aber wohl anzunehmen, dass ein solches Faktum, wäre es die Regel, den Chirurgen bei Gelegenheit von Trepanationen oder Schädelfrakturen nicht entgangen wäre.

bedingen. Am Auge ist übrigens bisher, wie nebenbei bemerkt werden soll, über den Einfluss von Gefässendothel-Schädigungen (Anämie, Vergiftung etc.) auf die Qualität des Kammerwassers weder etwas aus der menschlichen noch der experimentellen Pathologie bekannt.

Fragen wir nun, wieweit sich der geschilderte Zusammenhang zwischen Gefässweite und Eiweissgehalt des Kammerwassers mit einer mechanischen Auffassung des Absonderungsvorganges vereinigen lässt, so ist einleuchtend, dass hier wesentlich leichter eine Übereinstimmung mit der Vorstellung eines reinen Filtrationsvorganges erzielt werden könnte, als bei der Annahme der Abhängigkeit des Eiweissgehaltes von der Druckdifferenz. Denn, will man überhaupt so grob-mechanische Deutungen zulassen, so wäre nichts einfacher, als sich vorzustellen, dass die angenommenen Poren, mögen sie nun zwischen den Kapillarendothelien oder den Ciliarepithelien liegen, bei einer Hyperämie der Gefässe ausgedehnt werden und dadurch den grossen Eiweissmolekülen leichter den Durchtritt gestatten. Die Veränderung an den Endothelien oder an der Epithelschicht, welche also auch hiernach in letzter Linie die Ursache der veränderten Beschaffenheit des Kammerwassers sein müsste, könnte demnach wohl rein passiver Natur, d. h. eine einfache Dehnungserscheinung sein.

Wir haben also in der Kammerwasserabsonderung zwar einen Transsudationsvorgang vor uns, der sich durch sein eigentümliches Verhalten in bezug auf den Eiweissdurchtritt prinzipiell von anderen Transsudationsvorgängen unterscheidet, — es ist deshalb also zweifellos im strengen Sinne unstatthaft, die Augenflüssigkeiten einfach als intraokulare Lymphe zu bezeichnen —, aber es liegt zunächst¹⁾ kein zwingender Grund vor, sich das geschilderte Verhalten gegenüber dem Eiweiss nicht als auf rein mechanischen Ursachen, d. h. auf besonderen physikalischen Eigenschaften der hierbei in Betracht kommenden Membranen beruhend vorzustellen.

Wir haben bisher immer nur von dem vermehrten Eiweiss- und Fibringehalt des nach Punktion neu abgesonderten Kammerwassers gesprochen. Es muss deswegen hier noch ein Wort über das gleichzeitige Verhalten der Salze hinzugefügt werden. Der Salzgehalt soll nämlich nach Peters (238) ebenfalls vermehrt sein, und diese Angabe ist bereits in mehrere Publikationen anderer Autoren übergegangen. Es muss deshalb darauf hingewiesen werden, dass diese Frage jedenfalls noch sehr der Klärung bedarf. Denn die einzige zahlenmässige Angabe darüber findet sich in der unter Peters Leitung ausgeführten Dissertation von Niewerth (223), der bei einem Kaninchen drei Tage nach der Kammerpunktion das elektrische Leitungsvermögen des Kammerwassers um einen Wert erhöht gefunden haben will, welcher auf NaCl berechnet, nur etwa 0,01 % betragen würde.

¹⁾ Im weiteren Verlaufe werden wir sehen, dass die mit dem Eiweissgehalt der Augenflüssigkeiten stets parallel gehenden Fluoresceinerscheinungen sich nicht mehr einer rein mechanischen Deutung fügen. Es wird daher dann nahe liegen, eine solche auch für die Vorgänge der Eiweissausscheidung fallen zu lassen.

Auch würde der an sich interessante Befund der Erklärung sehr erhebliche Schwierigkeiten bieten. Denn da schon normaliter der Salzgehalt des Humor aqueus ein höherer ist wie der des Serums, so ist es schwer zu verstehen, wie diese Abweichung nach Kammerentleerung noch grösser werden soll, während im übrigen das Ciliarsekret sich hierbei in seiner Zusammensetzung der Lymphe nähert.

Peters nimmt deshalb auch neuerdings an, dass durch die Punktion ein Reiz für die Ciliarepithelien gesetzt würde, durch den dieselben zu der Ausscheidung eines noch konzentrierteren Sekretes angeregt würden, eine Annahme, von der Leber (182) sagt, dass sie ihren Autor in Widerspruch zu seiner eigenen Theorie setzt, da das gleichzeitige Erlöschen der Fähigkeit der Serumeiweiss-Retention doch nur als eine Schädigung der Epithelien gedeutet werden kann.

Auf die Peterssche Theorie wird bei Gelegenheit der Besprechung der Linsen-ernährung noch einmal zurückzukommen sein. Ich glaube aber, dass wohl niemand sich dem Einwande verschliessen kann, dass erst weitere Untersuchungen abgewartet werden müssen, ehe aus der uns hier speziell interessierenden Differenz des Leitungswiderstandes zwischen normalem und neuabgesondertem Kammerwasser weitgehende Schlüsse auf das Wesen des Absonderungsvorganges gezogen werden dürfen.

Könnten wir also bisher in dem Verhalten der Eiweissstoffe im Kammerwasser keinen zwingenden und in demjenigen der Salze einen zurzeit noch ganz fraglichen Beweisgrund für die Beteiligung aktiver Zelltätigkeit an der Kammerwasserproduktion sehen, so wird dies anders, wenn wir uns nunmehr dem Verhalten zuwenden, welches abnormerweise im Blutserum vorkommende oder künstlich eingeführte Substanzen gegenüber der Kammerproduktion aufweisen.

Was zunächst solche Stoffe anbetrifft, die dem Serum an sich nicht fremd, sondern nur bisweilen in abnorm vermehrter Menge in ihm enthalten sind, so bereitet ihr Verhalten zu den Augenflüssigkeiten der Deutung freilich noch keine Schwierigkeiten. Denn beim Traubenzucker, den wir hier in erster Linie zu nennen haben, ist in übereinstimmender Weise festgestellt worden (Deutschmann [54], Leber [171]), dass der Prozentgehalt des Kammerwassers selbst in schweren Fällen von Diabetes 0,5% nicht übersteigt, sich also in ungefähr denselben Grenzen hält, wie der Traubenzuckergehalt des Blutserums.

Nicht viel anders verhält es sich mit den normalerweise im Serum vorkommenden oder durch Immunisierung erzeugten Antikörpern. Denn wenn wir das Resultat der einschlägigen Untersuchungen zusammenfassen, so können wir sagen, dass im grossen und ganzen der Gehalt des Kammerwassers an Antikörpern mit demjenigen an Eiweiss parallel zu gehen scheint, dass also dieselben Erklärungen für den jeweiligen Austritt oder Nicht-Austritt jener eigentümlichen Stoffe Anwendung finden können, die wir bezüglich der Eiweisskörper kennen gelernt haben. Im einzelnen ergeben sich allerdings nicht unwesentliche Abweichungen, die einer theoretischen Deutung jedoch noch zu wenig zugänglich sind, als dass aus ihnen Schlüsse auf die Natur des intraokularen Absonderungsvorganges gezogen werden könnten. Wegen

des allgemeinen Interesses, das diese Frage bietet, sei jedoch noch etwas ausführlicher auf sie eingegangen.

Während früher nur ganz im allgemeinen festgestellt worden war, dass dem normalen Humor aqueus im frischen Zustande eine sehr geringe bakterienfeindliche Wirkung zukommt (Nuttall [227a], Hafkine [94], Bach [15]), sind neuerdings die einzelnen Gruppen von Antikörpern genauer auf ihr Vorkommen in den Augenflüssigkeiten untersucht worden. Dabei hat sich die sehr merkwürdige Tatsache ergeben, dass sowohl die normalerweise sich findenden wie die durch aktive und passive Immunisierung erzeugten Antikörper vom Baue der Agglutinine und Präzipitine (Hämaggglutinine, Typhusagglutinine, Hühnereiweiss- und Serumeiweiss-Präzipitine) im Kammerwasser des intakten Auges sich stets, wenn auch im Vergleich zum jeweiligen Antikörpergehalt des Serums in geringer Menge finden (Widal [349a], Roemer [261], Verf. [343]), während die Antikörper vom Baue der Cytotoxine (Hämolysine, Bakteriolyse) selbst bei stärkster Immunisierung fehlen (Levaditi [188], Sweet [305], Rymowitsch [269], Roemer [261], Verf. [343]). Roemer hat diese Erscheinung als Gesetz der sog. „Cytotoxinretention“ bezeichnet und sie im teleologischen Sinne in Beziehung zum Stoffwechsel der Linse gebracht, worauf an späterer Stelle noch einmal näher einzugehen sein wird.

Hier fragt es sich für uns vorderhand nur: Ist in dieser Differenz des Antikörperaustritts ein Beweisgrund für die Beteiligung einer elektiven Zell-tätigkeit am intraokularen Absonderungsvorgang zu erblicken? Zunächst wird man sich allerdings zu einer solchen Annahme gedrängt fühlen und man wird in ihr noch dadurch bestärkt, dass sich für die Cerebrospinalflüssigkeit (Ransom [247a], Lewandowsky [191a]), sowie für das Fruchtwasser (Polano [244], Kreidl und Mandl [156a]) ganz ähnliche Differenzen gefunden haben (Antitoxinübertritt und Cytotoxinretention). Es muss aber darauf hingewiesen werden, dass die Retention der Cytotoxine vielleicht doch in allen diesen Fällen keine absolute ist, sondern dass dieselben möglichenfalls nur in solcher Verdünnung vorhanden sind, dass sie gewissermassen dissoziiert und dadurch reaktionsunfähig werden. Wenigstens würde sich mit der Annahme, dass die Hämolysine in einer geringen, dem Eiweissgehalt entsprechenden Menge normaliter ins Kammerwasser eintreten, die Tatsache decken, dass auch selbst im Serum der immunisierten Tiere die Reaktion bei einer reziproken Verdünnung erlischt¹⁾.

Andererseits ist es auffällig, dass Gatti (68) und Valenti (380) auch unter sonst normalen Bedingungen im Kammerwasser eine hämolytische Reaktion nachgewiesen haben wollen. Wie weit hier eine Differenz je nach der Art der zur Immunisierung benutzten Blutsorten (Pferd, Huhn) in Frage kommt, muss noch dahingestellt bleiben. Ich selbst konnte z. B. bei Kaninchen, die mit Hundeblood immunisiert waren, stets eine geringe, vielleicht allerdings nur durch die grosse Labilität dieser Blutkörperchen bedingte, also nur scheinbare Hämolysie im Kammerwasser beobachten, während bei Versuchen mit Rinderblut das Resultat regelmässig ein negatives war. Zum Teil handelt es sich aber fraglos um irrtümliche Beobachtungsergebnisse, so z. B. wenn Valenti selbst den verstärkten Hämolysinaustritt unter der Wirkung von Reizen, auf den wir gleich zu sprechen kommen werden, leugnet.

¹⁾ Hierdurch würde das Gesetz der Cytotoxinretention in praktischer Hinsicht keine Einbusse erleiden, da ja jedenfalls die Cytotoxine nicht zur Wirkung kommen. Ich möchte deshalb ausdrücklich bemerken, dass ich mich in der Auffassung, dass die Cytotoxinretention streng genommen vielleicht keine absolute ist, in völliger Übereinstimmung mit Roemer befinde.

Zurzeit können wir also wohl noch nicht mit Sicherheit entscheiden, wie weit das verschiedene Verhalten der einzelnen Antikörpergruppen von anderen als allenfalls mechanisch erkläraren Momenten abhängt. Denn hierzu fehlt uns einerseits die Möglichkeit, die Stärke der Immunisierung bei den verschiedenen Prozessen untereinander zu vergleichen, andererseits eine genügende Kenntnis von dem Zusammenhang der Antikörper mit den Eiweisskörpern.

Ein solcher wird allerdings dadurch wahrscheinlich gemacht, dass bei allen Reizen, von den schwächsten angefangen bis zu den stärksten, ein Parallelismus zwischen Antikörper- und Eiweissgehalt im Kammerwasser nachweisbar ist, und zwar bezieht sich das sowohl auf die Agglutinine und Präzipitine wie auf die Hämolsine und Bakteriolsine. Nur besteht insofern ein Unterschied, als bei den ersteren eine entsprechende Vermehrung gegen den normalen Gehalt zu beobachten ist, während die letzteren in der Regel überhaupt erst unter Wirkung von Reizen nachweisbar werden (Roemer [261], Verf. [343]).

Es liegt nahe, hierin eine Schutzmassregel des Organismus zu erblicken, denn da die Antikörper auch bei entzündlichen Reizen in vermehrter Menge in den Humor aqueus eintreten, so wird das Auge hierdurch im Kampfe gegen die Entzündungserreger unterstützt. Es ist dies übrigens eine im Prinzip an allen Gewebsflüssigkeiten zu beobachtende Erscheinung (cf. Verf. [344]). Nur der Glaskörperflüssigkeit scheint sie zu fehlen.

Ist es demnach wahrscheinlich, dass die Antikörper entweder an die Eiweisskörper des Serums gebunden sind, oder ihnen an sich in ihrem Bau nahestehen, so gibt es doch in der Immunitätslehre auch Tatsachen, die dieser Ansicht widersprechen. Es sei hier nur die von Polano [244] gemachte Beobachtung erwähnt, dass während im allgemeinen in der Schwangerschaft ein reger Antikörperverkehr zwischen mütterlichem und kindlichem Serum stattfindet (der sich ja zweifellos auch auf die gewöhnlichen Eiweisskörper erstreckt), ein ganz bestimmtes Hämolysin (Taubenbluthämolysin), das sich im mütterlichen Organismus findet, dem kindlichen Serum abgeht.

Es liegen also hier noch sehr komplizierte und unserer Beurteilung vor derhand noch gänzlich unzugängliche Prozesse vor, und es muss daher noch als eine offene Frage bezeichnet werden, wie weit der Antikörperaustritt in die Augenflüssigkeiten im einzelnen auf anderen Momenten beruht, als der Eiweissaustritt.

Was dann den Übertritt von Arzneistoffen in die Augenflüssigkeiten anbelangt, so ist hierüber nicht viel bekannt. Denn selbst bei dem vielfach zu Untersuchungen des Flüssigkeitswechsels im Auge benutzten Jodkalium (Leplat u. a.) liegen nur qualitative Nachweise im Kammerwasser, Glaskörper, Linse etc. vor, die für den vorliegenden Zweck natürlich nicht zu verwerten sind.

Der einzige Stoff, bei dem im Tierexperiment bisher quantitative Bestimmungen im Kammerwasser, und zwar im Vergleich zum gleichzeitigen Gehalt im Blutserum desselben Tieres angestellt worden sind, ist das Fluorescein, und hier haben sich denn allerdings sehr überraschende Resultate ergeben.

Während nämlich nach intravenöser Injektion von Fluoresceinkalium beim Kaninchen die Lymphe der grösseren Lymphstämme einen Fluoresceingehalt aufweist, der dem des Blutes nahezu gleichkommt, findet sich der

Farbstoff im Kammerwasser normalerweise in einer etwa um das Hundertfache schwächeren Konzentration, und nur wenn durch Reize oder Druckerniedrigung die intraokularen Gefässe hyperämisch gemacht werden, tritt er, wie schon früher (S. 597/8) erwähnt wurde, in auffallender Übereinstimmung mit dem jeweiligen Eiweissgehalt in vermehrter Menge in den Humor aqueus ein. Das kann einen derartigen Grad erreichen, dass nach Punktion der vorderen Kammer z. B. kein wesentlicher Unterschied mehr zwischen Fluoresceingehalt des neu gebildeten Kammerwassers und der Lymphe besteht. Dabei hängt der vermehrte Fluoresceinaustritt nicht etwa von der Druckdifferenz oder der Absonderungsgeschwindigkeit ab, sondern steht in direktem Konnex zur Gefässweite und lässt sich dementsprechend selbst nach Punktion der vorderen Kammer durch Sympathicusreizung sowie durch Adrenalin verhindern (Verf. [342]).

Wir haben also das sehr auffällige Faktum vor uns, dass das intraokulare Absonderungsorgan, wenn es sich im normalen Zustande befindet, eine der leichtst-diffusiblen Substanzen fast völlig zurückzuhalten vermag. Auf dieses Verhalten hat schon früher Nicati (222) aufmerksam gemacht, indem er zeigte, dass bei Anwendung sehr kleiner Mengen des Farbstoffes selbst die Ehrlichsche Linie im normalen Auge nicht aufzutreten braucht und das Kammerwasser überhaupt erst nach Punktion der Kammer eine grüne Färbung annimmt. Den quantitativen Beziehungen zum Fluoresceingehalt anderer Körperflüssigkeiten hat er dabei freilich noch keine genauere Beachtung geschenkt. Berücksichtigt man dieselben, so tritt hierin die Kammerwasserabsonderung in eine Reihe mit echten Drüsensekretionen. Denn auch sonst tritt im Körper das Fluorescein nicht, wie C. Hamburger (101) meinte, überall dort auf, wo Flüssigkeit ausgeschieden wird, vielmehr zeigen sich Speichel und Tränenflüssigkeit, wenn nicht ganz übermässige Farbstoffdosen intravenös eingespritzt werden, völlig ungefärbt, während andererseits im Urin und in der Galle das Fluorescein in einer den Gehalt des Blutes um das Zwanzig- bis Hundertfache übertreffenden Konzentration zutage tritt. Cerebrospinalflüssigkeit und Fruchtwasser scheinen leider bisher noch nicht daraufhin untersucht zu sein.

Der grösseren Übersichtlichkeit halber seien die Zahlen, die durch kolorimetrischen Vergleich mit Lösungen von bestimmtem Fluoresceingehalt ermittelt wurden, auf S. 628 in einer Tabelle dargestellt.

Man könnte gegen die Beweiskraft dieser Zahlen vielleicht einwenden, dass mit der Untersuchung des Kammerwassers nicht lange genug gewartet worden sei. Dieser Einwand wäre an sich berechtigt, da bei Anstellung dieser Versuche die Langsamkeit des Ersatzes des Kammerwassers von mir in der Tat entsprechend den bisher hierüber allgemein geltigen Ansichten noch etwas zu gering eingeschätzt worden war. Doch sind die Zahlenunterschiede viel zu grosse, als dass hierauf allein die Differenz des Fluoresceingehaltes in Kammerwasser und Lymphe zurückgeführt werden könnte. Was aber die Retentionsfähigkeit des intraokularen Absonderungsorganes gegenüber

dem Fluorescein direkt beweist, ist der Umstand, dass unter Adrenalinwirkung oder Sympathicusfaradisierung selbst nach Punktion der vorderen Kammer der neu gebildete Humor aqueus, der nunmehr unmittelbar in dem Zustande, in welchem er abgesondert wird, der Beobachtung zugänglich ist, kaum merklich grün gefärbt erscheint.

Tabelle.

Fluoresceingehalt (nach intravenöser Injektion von 0,025 g Fluoresceinkalium pro kg Tier.)

	Tier I	Tier II 2 mg Pilo- karpin intravenös	Tier III	Tier IV 2 mg Pilo- karpin intravenös
Blut:				
a) Anfangsgehalt (berechnet) . . .	1:2000	1:2000	1:2000	1:2000
b) Gehalt nach 1 Stunde (bestimmt)	1:20000	1:40000	1:18000	1:20000
Urin am Schlusse des Versuches, d. h. nach 1 Stunde . . .	1:400	1:200	1:100	1:100
Galle " " " . . .			1:500	1:300
Lympe " " " . . .			1:10000	1:20000
Speichel		0!		0!
Tränenflüssigkeit		0!		0!
Kammerwasser:				
a) normales (nach $\frac{1}{2}$ bis 1 Stunde)	1:1000000	1:1000000	1:1000000	1:800000
b) nach Punktion neu abgesondertes (nach $\frac{1}{2}$ Stunde)	1:20000	1:50000	1:50000	1:30000

Wo die Fähigkeit des intraokularen Absonderungsorganes, das Fluorescein zurückzuhalten, ihren Sitz hat, hat sich bisher noch nicht sicher ermitteln lassen. Nicati (222) wollte sie in den Ciliarepithelien lokalisieren und dieser Gedanke liegt ja unzweifelhaft sehr nahe. Denn überhaupt bei allen Abweichungen der intraokularen Flüssigkeiten von der Lymphe wird am ehesten an das die Ciliarkörperkapillaren vor den sonstigen nutritiven Kapillaren auszeichnende Deckepithel der Ciliarfortsätze gedacht werden (cf. Sattler [272]). Doch kennen wir, um eine solche Annahme berechtigt erscheinen zu lassen, welche die Ciliarfortsätze in einen gewissen physiologischen Gegensatz zur Iris bringen würde, die Beteiligung der letzteren an dem Absonderungsvorgang in quantitativer Hinsicht noch zu wenig und wissen vor allen Dingen nicht genügend, inwieweit der an der Iris sichtbare Fluoresceinaustritt, besonders die Ehrlichsche Linie, direkt mit der Absonderungstätigkeit derselben zu tun hat (vgl. Abschn. I. S. 597/8).

Andererseits ist auch nicht zu bestreiten, dass der Gedanke viel für sich hätte, in den Kapillarendothelien ganz im allgemeinen die Träger solcher Eigenschaften und in den Kapillaren der einzelnen Körperorgane deshalb ganz verschieden funktionierende Gebilde sehen zu wollen. In diesem Sinne wäre vielleicht eine Beobachtung C. Hamburgers (101) zu verwerten, dass nach intravenöser Injektion nicht zu grosser

Fluorescein-Dosen im Gegensatz zum subcutanen Bindegewebe, welches allerorten eine gleichmässig intensive Gelbfärbung zeigt, bestimmte Organe (Leber, Milz, Knochen, Gehirn) ungefärbt bleiben. Doch mögen hierfür andere Umstände als die Eigenschaften der betreffenden Gefäßgebiete ausschlaggebend sein, wie einmal die besondere Dichte dieser Gewebe, das andere Mal ihre rote Farbe, durch die die Erkennung der Fluorescein-Färbung sehr erschwert wird. Übrigens handelt es sich nach meiner Erfahrung hierbei auch niemals um ein völliges Fehlen der Fluorescein-Färbung, sondern nur um starke graduelle Unterschiede.

Wir müssen es also einstweilen noch dahingestellt sein lassen, ob wir die Fähigkeit, das Fluorescein fast völlig zurückzuhalten, in den Ciliarepithelien und ev. auch Irisendothelien oder in den Endothelien der Gefässe selbst zu suchen haben.

Sicher aber ist, dass wir zur Erklärung des geschilderten Verhaltens nicht mehr mit der Annahme eines nach den uns geläufigen Gesetzen der Filtration sich vollziehenden mechanischen Vorgangs auskommen. Denn wir kennen keinen Filtrationsprozess, bei dem eine derartige Konzentrationsdifferenz einer krystalloiden Substanz zwischen Filtrat und ursprünglicher Lösung zustande kommt¹⁾.

Wir sind also gezwungen, im Absonderungsorgan des Auges Zellen mit besonderen Eigenschaften anzunehmen. Aber noch mehr! Wir können auch direkt den Nachweis führen, dass diese Eigenschaften an das Leben der Zellen gebunden sind. Denn wie schon Ehrenthal (63) bei Fluoresceinjektionen in die Gefässe toter Tiere hat nachweisen können und wie ich selbst in zahlreichen Versuchen bestätigen konnte, in denen ausgeblutete Kanichen mit körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung durchspült wurden, welcher Fluorescein in einer den Verhältnissen der Versuche am Lebenden entsprechenden Menge zugesetzt war, ändert sich das Verhalten des intraokularen Absonderungsorganes dem Fluorescein gegenüber etwa $\frac{1}{2}$ Stunde post mortem, indem nun sowohl aus der Iris wie dem Ciliarkörper massenhafter Fluoresceinaustritt erfolgt.

Diese Erscheinung fällt etwa mit dem ersten Beginn des allgemeinen Anasarkas zusammen und sowohl aus diesem Umstande wie aus dem gleichzeitigen Fluoresceinaustritt aus Iris und Ciliarkörper liegt es vielleicht wiederum nahe, zu schliessen, dass die intra vitam bestehende Eigenschaft des Absonderungsorganes, dem Fluorescein den Durchtritt zu verwehren in den Kapillarendothelien zu suchen ist. Sicher ist dieser Schluss jedoch natürlich nicht; denn es könnte auch gleichzeitig mit den Kapillarendothelien Irisendothel und Ciliarepithel versagen.

¹⁾ Hier kann m. E. nicht, wie Leber (180) meint, auf die Fähigkeit der Knochenkohle, gelöste Bestandteile, z. B. Farbstoffe, beim Filtrationsprozess zurückzuhalten, als auf einen analogen Vorgang verwiesen werden. Denn diese Eigenschaft, die auf sog. „Adsorption“ oder „Flächenwirkung“ zurückzuführen ist (vergl. J. Munk [218] u. Nernst [220a]), behält die Kohle nur so lange, bis sie sich mit der Substanz vollständig beladen hat. Ein derartiger Vorgang würde daher, wenn er überhaupt an der lebenden Kapillarwand möglich wäre, sich sehr bald erschöpft haben (cf. Ludwig [196]).

Man wende übrigens auf Grund der zeitlichen Übereinstimmung mit dem Auftreten des allgemeinen Anasarkas nicht ein, dass es sich hier am Auge um ganz die gleichen Erscheinungen handle, wie bei allen übrigen Gefässen im Körper. Denn was die Filtrationshypothese für die allgemeine Lymphbildung anbetrifft, so wäre die Annahme möglich, dass durch das Absterben der Gefässendothelien der Filtrationsprozess nur quantitativ gesteigert, die angenommenen Poren also vielleicht nur erweitert werden, da ja bezüglich des Durchtritts des diffusiblen Fluoresceins hierbei auch kein augenfälliger Unterschied zutage tritt. Am Auge dagegen ist, wie wir gesehen haben, eine qualitative Änderung, d. h. eben die Änderung des Fluoresceingehaltes des Filtrates unter den gleichen Umständen zu beobachten.

Wir haben also hier eine sog. „vitale“ aktive Zelltätigkeit vor uns, und es darf deshalb wohl von der Kammerwasserabsonderung das gleiche gesagt werden, was H. J. Hamburger (103) in seiner Schlussbetrachtung über die Lymphbildung sagt, dass man nämlich, „solange auch nur eine Tatsache bekannt ist, die sich mit der physikalischen Theorie nicht vereinigen lässt, nicht dazu berechtigt ist, die Sekretionstheorie zu verwerfen“. Es kommt hinzu, dass die reine Filtrationshypothese auch auf Grund einiger anderer im vorangehenden erwähneter Momente bereits in Zweifel gezogen werden musste und dass überhaupt ihre strenge Anwendung auf lebende Prozesse — es braucht dies wohl kaum hinzugefügt zu werden — selbst dort, wo die physikalischen Erklärungen auszureichen scheinen, eine stark problematische bleibt. Auf der anderen Seite soll nochmals betont werden, dass mit dem Namen „Sekretionstheorie“ natürlich nicht gemeint sein soll, dass die intraokulare Flüssigkeitsproduktion ein echter Sekretionsvorgang sei, sondern nur, dass wir ohne die Annahme elektiver (sog. „sekretoischer“) Fähigkeiten der Zellen nicht auskommen, in dem Sinne, wie es in der Einleitung zu diesem Abschnitt schon auseinandergesetzt wurde.

Endlich sei hier noch von dem Verhalten der Glaskörperflüssigkeit unter abnormen Bedingungen mitgeteilt, dass nach Reizen, Kammerpunktion, sowie allen übrigen Hyperämie erzeugenden Verfahren wohl das diffusible Fluorescein in vermehrter Menge in sie eintritt, nicht aber das Eiweiss, die Fibrinogenen und die Antikörper. Das kann entweder darin seinen Grund haben, dass die Erneuerung der Glaskörperflüssigkeit eine so langsame ist, dass die Dauer der genannten Eingriffe niemals eine genügend lange war, um die Stoffe in nachweisbarer Menge in den Glaskörper hineingelangen zu lassen oder dass hier der Stoffaustausch überhaupt wesentlich nur durch Diffusion gedeckt wird (vgl. S. 610). Bei langdauernden schweren intraokularen Entzündungen (Jequiritoleinspritzungen in den Glaskörper z. B.) finden sich freilich auch die Eiweisskörper in vermehrter Menge im Humor vitreus. Doch liegt hierbei ein zu weit von der Norm abweichender Zustand vor, um irgendwelche Schlüsse daraus zu ziehen.

2. Die quantitativen Verhältnisse des Flüssigkeitswechsels in Hinblick auf die sie regulierenden Kräfte.

Indem wir uns nunmehr der Erörterung der Frage zuwenden, inwieweit sich die Mengen des intraokularen Flüssigkeitszu- und abflusses unter normalen

und abnormen Bedingungen mit der Annahme reiner Filtrationsprozesse vereinigen lassen, halte ich es für zweckmässig, mit der Zusammenstellung derjenigen Untersuchungen zu beginnen, die sich mit dem Flüssigkeitsabflusse beschäftigen. Denn obwohl hierdurch scheinbar die natürliche Folge unserer Auseinandersetzung gestört wird, indem die Erörterung des Absonderungsvorganges hier durch diejenige der resorptiven Prozesse unterbrochen wird, so ist doch die Kenntnis der Bedingungen, unter denen die letzteren vor sich gehen, in so vieler Hinsicht Vorbedingung für das, was nachher über die quantitativen Verhältnisse des Absonderungsvorganges mitzuteilen sein wird, auch sind die physikalischen Momente bei der Flüssigkeitsabfuhr relativ so viel leichter zu überblicken, dass ihre Vorausnahme geboten erscheint.

Vorher mag es jedoch nicht überflüssig sein, kurz eine prinzipielle Frage zu berühren, ohne deren Erörterung sonst vom Leser vielleicht von vornherein Einwendungen gegen die übliche physikalische Deutung des gesamten Flüssigkeitsaustausches erhoben werden könnten, nämlich die Frage, ob denn überhaupt rein vom Standpunkte der Hydromechanik aus beide Prozesse, Zu- und Abfluss im Auge auf Filtration zurückgeführt werden können.

Schon damit ein einseitiger Filtrationsprozess, d. h. ein Filtrationsprozess aus den Blutgefässen in die Räume des Gewebes hinein, wie wir ihn z. B. bei der Lymphbildung annehmen, in kontinuierlicher Weise vor sich gehen kann, bedarf es ja bekanntermassen gewisser Regulationsvorrichtungen.

Denn wenn die Vorgänge bei der Lymphbildung in der Weise in einem physikalischen Versuche imitiert werden, dass Flüssigkeit mit abnehmendem Druckgefälle durch ein filtrationsfähiges, z. B. aus einem Darmstück gebildetes elastisches Rohr strömt („Blutgefässrohr“), welches von einem zweiten Rohre mit starrem oder elastischem, jedenfalls aber impermeablen Wänden umgeben ist („Geweberohr“), so endet, wie zuerst Körner (147) gezeigt hat und später Glax und Klemensiewicz (74) in noch weiteren Experimenten bestätigt haben, der Versuch sehr bald nicht nur mit Sistieren der Filtration, sondern mit völliger Unterbrechung des Flüssigkeitsstromes innerhalb des Blutgefässrohres, falls nicht dafür Sorge getragen ist, dass die filtrierte Flüssigkeit durch einen besonderen Auslass im Geweberohre genügenden Abfluss aus diesem findet. Denn da der für die ganze Länge des Blutgefässrohres berechnete durchschnittliche Filtrationsdruck ein höherer ist, als der Innendruck an der am weitesten distal gelegenen Stelle des Rohres, so kommt es hier nach einfachen hydraulischen Gesetzen zunächst zu einem intermittierenden Zusammenklappen desselben und schliesslich zu einem vollkommenen Verschluss.

Es ist also nicht nur für das Zustandekommen einer dauernden Filtration, sondern sogar für die Unterhaltung des Blutstromes eine unerlässliche Bedingung, dass für einen ausreichenden Abfluss der filtrierten Flüssigkeit

gesorgt ist und wenn auf irgend einen Vorgang im lebenden Organismus die Filtrationstheorie anwendbar sein soll, so muss gezeigt werden können, dass diese Bedingung erfüllt ist.

Für die Lymphbildung glaubte Koerner, wie es ja auch das Nächstliegende ist, den genügenden Abfluss durch die aus den Gewebsspalten entspringenden Lymphgefäße gesichert zu sehen, doch ergibt sich selbst hier bereits eine Schwierigkeit dadurch, dass wir noch nicht sicher wissen, ob die Lymphgefäße mit den Gewebsspalten in freier Kommunikation stehen oder ob sie ein in sich geschlossenes Gefässnetz darstellen, mithin die Abfuhr der Gewebsflüssigkeit durch sie als ein zweiter Filtrationsprozess aufgefasst werden muss (vgl. dar. Ellinger [65]). Wir werden auf diesen Punkt noch einmal zurückkommen.

Am Auge aber liegen die Verhältnisse dadurch anders, dass ihm direkte abführende Lymphgefäße ganz oder fast völlig fehlen. Die auf solchem Wege, z. B. den Lymphscheiden der Zentralgefäße des Optikus abgeführte Flüssigkeitsmenge beträgt, wie bereits im ersten Abschnitte auseinandergesetzt wurde, höchstens $\frac{1}{50}$ der gesamten Flüssigkeitsabfuhr, kann also hier ausser Acht gelassen werden. Mithin stellt das Auge, dessen Wandungen, speziell der Sklera, zudem nur eine recht geringe Dehnungsfähigkeit zukommt, eine abgeschlossene, mit Flüssigkeit gefüllte Kapsel dar, in welcher der in der Flüssigkeit herrschende Druck nach allen Seiten gleichmässig wirken muss. Wir haben also in der Tat Umstände vor uns, wie sie in dem Koernerschen Schema gegeben sind, wenn ein genügender Abfluss aus dem Geweberohre fehlt.

Es ist deshalb von nicht zu unterschätzender Bedeutung gewesen, dass Birnbacher und Czermak (27) sich der Mühe unterzogen haben, auf den Versuchen Koerners basierend, weiter die Bedingungen zu ermitteln, unter denen auch dann im physikalischen Experiment Blutkreislauf und Filtrationsvorgang unterhalten wird.

Das wesentlichste Resultat ihrer sehr zahlreichen Versuche, in denen sie die Verhältnisse im Auge in der verschiedensten Richtung nachzuahmen suchten, ist das, dass auch bei völlig geschlossenem „Geweberohre“ im Koernerschen Versuch es weder zu einer Unterbrechung des Filtrationsprozesses noch zu einer Strikturierung des Blutgefässrohres kommt, wenn der Wandung desselben durch Einlegung einer Drahtspirale eine ausreichende Festigkeit gegeben wird, um ein Zusammenklappen unmöglich zu machen. Dann konnte nämlich direkt beobachtet werden, dass in der proximalen Hälfte Filtration aus dem Blutgefässrohr ins Geweberohr heraus und in der distalen Hälfte in ganz dem gleichen Maasse Filtration in das Blutgefässrohr hinein stattfindet. Es ist demnach durch das physikalische Experiment erwiesen, dass in der Tat längs des Verlaufes ein und desselben Blutgefässes entsprechend der Höhe des in ihm herrschenden Druckgefälles an einer zur arteriellen

Hälfte gehörenden Partie Exfiltration, an einer dem venösen Abschnitt zugehörenden Stelle Rückfiltration stattfinden kann, wenn nur an letzterer dafür gesorgt ist, dass keine Kompression des Gefäßes zustande kommen kann.

Wir werden demnach im Verlauf der folgenden Auseinandersetzung mehrfach zu untersuchen haben, wie weit diese Bedingung für die abführenden Venen im Auge erfüllt ist.

Hier jedoch sei nur noch hervorgehoben, dass der prinzipielle Gegensatz, in dem auf Grund des geschilderten Verhaltens der intraokularen Flüssigkeitswechsel zur Lymphbewegung in den Geweben zu stehen scheint, im Grunde genommen doch nur ein gradueller ist. Denn einmal ist es, wie schon erst erwähnt wurde, nicht sicher erwiesen, dass die abführenden Lymphgefäße nicht ein in sich geschlossenes Ganze darstellen, zweitens ist es für die interstitielle Resorption ebenso wie für die Resorption in den serösen Höhlen nach den Ergebnissen der neuesten Untersuchungen (vgl. darüber H. J. Hamburger [103]) sehr wahrscheinlich, dass die Flüssigkeitsabfuhr zum grössten Teile auf dem Wege der Blutgefäße erfolgt. Hier wie dort müssten also zum Zustandekommen eines Flüssigkeitsübertritts auf dem Wege der Filtration analoge, die Gefäße vor Kompression bewahrende regulierende Vorrichtungen vorhanden sein. Es darf deshalb nochmals ausdrücklich betont werden, dass die Flüssigkeitsabfuhr aus dem Auge sich in ihren Prinzipien in nichts von den Vorgängen unterscheidet, die wir im interstitiellen Bindegewebe und in den serösen Höhlen „Resorption“ nennen. Nur sind die hierbei in Betracht kommenden physikalischen Momente am Auge der Analyse sehr viel leichter zugänglich. Das aber gibt m. E. der genauen Untersuchung des intraokularen Flüssigkeitsabflusses in Hinblick auf die Kenntnisse vom Resorptionsvorgange im allgemeinen gerade ein besonderes Interesse.

Die Bestimmung der Flüssigkeitsmenge, welche unter einem bestimmten intraokularen Druck in der Zeiteinheit das lebende Auge auf den Abflusswegen verlässt, oder wenn man es so nennen will, in ihm zur Resorption gelangt, ist, streng genommen, nur in annähernder Weise ausführbar, obwohl die hierzu dienende Messungsmethode dank der Verfeinerung der Instrumente (Filtrationsmanometer) einen hohen Grad von Exaktheit gewonnen hat. Denn bei den Einlaufsversuchen am lebenden Tierauge sind die Resultate durch den unbekannten Faktor der gleichzeitig stattfindenden Flüssigkeitsabsonderung kompliziert, und am toten Auge sind naturgemäss die Bedingungen nicht mehr die gleichen.

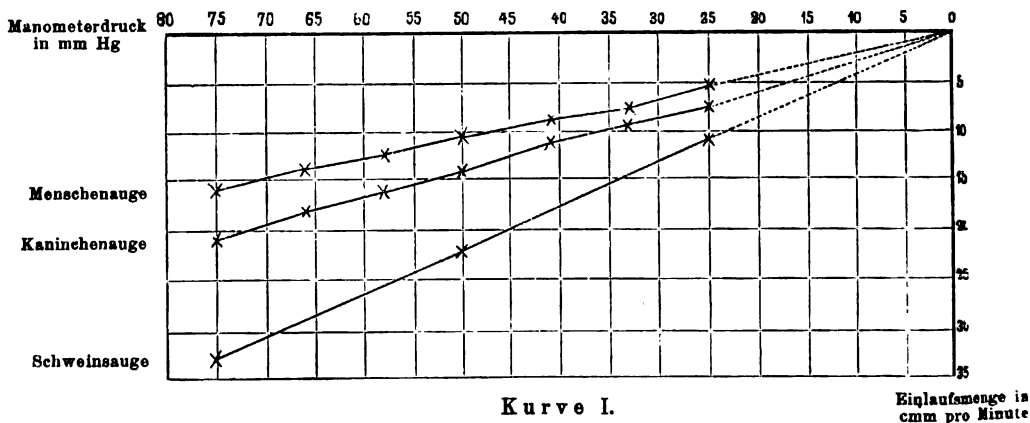
Auf die Technik der Versuche selbst braucht hier nicht nochmals näher eingegangen zu werden, da dies bereits bei Besprechung der Untersuchungen über die Strömungsgeschwindigkeit im Auge (S. 586) in ausgiebiger Weise geschehen ist. Das gleiche gilt von den Fehlern, die aus den mit dem Momente des Todes im Auge geschaffenen veränderten Resorptions-

bedingungen resultieren. Dieselben haben übrigens für die uns jetzt interessierenden Fragen auch nur eine relativ untergeordnete Bedeutung. Denn während es sich bei der eben zitierten Gelegenheit um die genaue Ermittlung einer einzigen bei einem bestimmten Druck abfliessenden Flüssigkeitsmenge für sich handelte, kommt im folgenden wesentlich nur die Vergleichung der bei verschiedenen Drucken abfliessenden Quanta und die Ermittlung eines ungefähren Parallelismus des Abflusses im lebenden und toten Auge in Betracht.

Wenn nämlich auch nur im grossen und ganzen die ins lebende Auge einlaufenden Flüssigkeitsmengen sich zu den angewendeten Druckhöhen so verhalten wie am toten, so ist die Berechtigung gegeben, die Flüssigkeitsabfuhr im Leben wenigstens zur Hauptsache mit denselben Kräften zu erklären, denen sie im toten Zustande ihr Zustandekommen verdankt.

Die erste Frage, die sich demnach hier der Untersuchung stellte, war: wie verhalten sich die im toten Auge abfliessenden Flüssigkeitsmengen zu dem jeweils wirkenden Injektionsdrucke? Denn obwohl es wahrscheinlich sein musste, dass am toten Auge, bei welchem nur rein physikalische Kräfte in Betracht kommen können, der Ausfluss sich so verhalten würde, wie sonst der Flüssigkeitsdurchtritt durch tote tierische Membranen, so war es doch immerhin wichtig, festzustellen, wie weit sich eine Proportionalität zum angewendeten Drucke ergeben würde.

Solche Versuche sind an möglichst frischen Tier- und Menschaugen von Niesnamoff (224) angestellt worden, und es ist in der Tat überraschend



Kurve I.
Einlaufmengen an toten Augen (konstruiert nach Niesnamoff).

welch' absolute Proportionalität der Einlaufmenge zum Injektionsdruck sich dabei ergeben hat. Der grösseren Übersichtlichkeit halber seien seine Versuche hier in Kurvenform dargestellt.

Die in der Kurve verzeichneten Einlaufmengen (pro Minute) repräsentieren hierbei Mittelwerte aus denjenigen Versuchsperioden, während deren ein gleichmässiger Einlauf der Flüssigkeit unter den jeweiligen Druckhöhen vonstatten ging. Denn

die jedesmal bei einer Druckerhöhung momentan eintretende Flüssigkeitsmenge, die nur zu der der Tensionszunahme entsprechenden Dehnung des Bulbus dient, darf dabei natürlich nicht mit in Anrechnung gebracht werden. Das gilt von allen Filtrationsversuchen ins Auge hinein und vice versa natürlich auch von den Ausflussmengen bei Druckherabsetzung. Es braucht deshalb im weiteren Verlaufe wohl nicht jedesmal noch ausdrücklich bemerkt zu werden, dass bei Darstellung der Kurven dieses Moment berücksichtigt worden ist.

Es ist auf diese Weise auf einen Blick zu übersehen, dass das Anwachsen der Einlaufmenge beim Schweinsauge genau einer geraden Linie entspricht, beim Kaninchen fast ganz einer solchen und nur beim Menschenauge geringe Abweichungen hiervon zeigt. Niesnamoff erklärt das damit, dass das benutzte menschliche Auge nicht mehr so vollständig frisch war.

Es besteht demnach am Auge eine noch vollständigere Proportionalität zwischen Druck und Auslaufmenge, als sie bei den meisten Filtrationsversuchen durch tierische Membranen gefunden worden ist. Das Gesetz von Poiseuille ist vollständig erfüllt, und es liegt also nicht das geringste Bedenken dagegen vor, sich den Vorgang als einen Filtrationsvorgang durch Poren hindurch vorzustellen, ja es muss dieser sogar sehr leicht vonstatten gehen, d. h. die Poren müssen wohl als relativ recht weite angenommen werden, da die Verlängerungen der ermittelten Kurven (oder richtiger geraden Linien) die Abszisse im Nullpunkt schneiden, mithin schon bei geringstem Filtrationsdruck ein Flüssigkeitsdurchtritt stattzuhaben scheint.

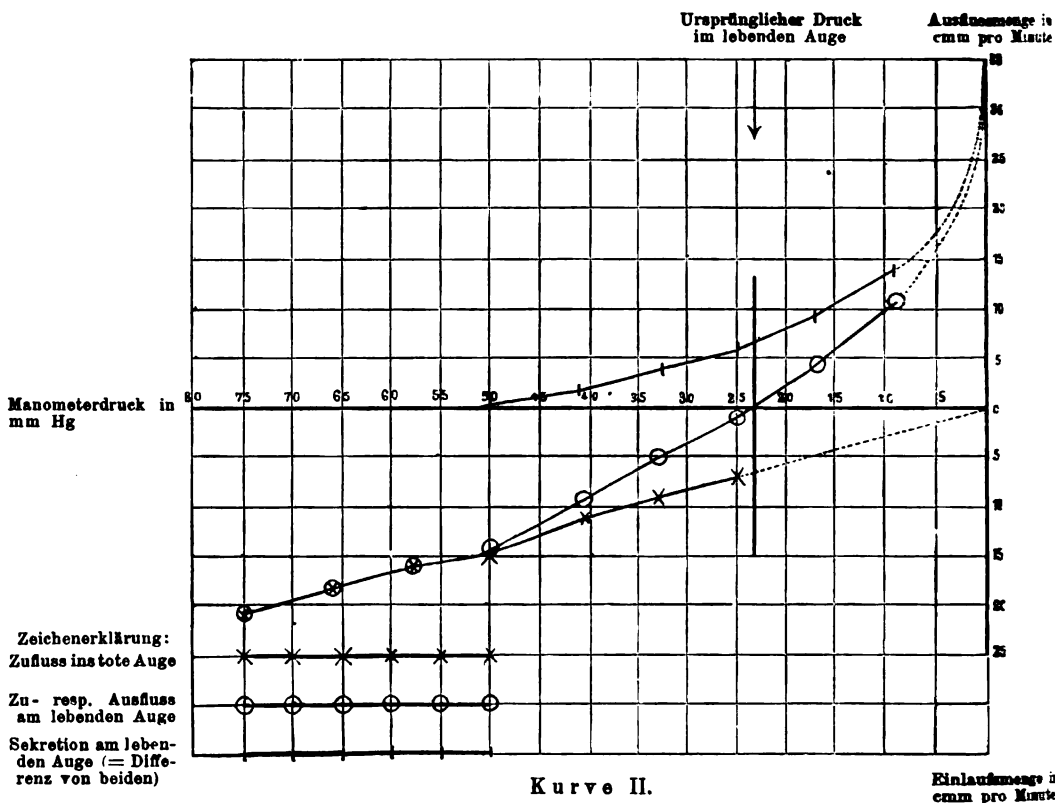
In Übereinstimmung mit der Annahme von Poren steht übrigens weiter die von Niesnamoff gemachte Beobachtung, dass, wenn die zum Einlauf benutzte Flüssigkeit nicht sorgfältig filtriert war, oder ihr gar feine Tuschesuspensionen beigemischt waren, die Abflussmenge während des Versuches ständig geringer wurde, und nachher im mikroskopischen Präparat sich die abführenden Venen von Tusche umlagert zeigten.

Von Bedeutung sind ferner die quantitativen Unterschiede zwischen den unter gleichem Druck (25 mm Hg) pro Minute einlaufenden Flüssigkeitsmengen am menschlichen Auge und an verschiedenen grossen Tieraugen (Kaninchen, Schwein, Katze, Ochse). Denn sie gestatten ein ungefähres Urteil über die Grösse der für die Filtration in Betracht kommenden Oberfläche. Aus den in dieser Weise zusammengestellten Daten, welche teils von Leber und Bentzen (24), von Priestley-Smith (293) und Niesnamoff (224) stammen, ergibt sich unter Berücksichtigung der Grössendimensionen der benutzten Augen, dass die Filtration in höherem Masse wächst, als der lineare Umfang und in geringerem Maasse, als der kubische Inhalt der vorderen Kammer. Das mag selbstverständlich erscheinen, auffällig ist es jedoch, dass sie auch in höherem Maasse wächst, als der Flächeninhalt der Basis der vorderen Kammer. Niesnamoff scheint diesem sonderbaren Ergebnis keine besondere Beachtung geschenkt zu haben. Nach meiner Ansicht geht jedoch aus demselben hervor, dass am toten Auge die für die Filtration in Betracht kommenden Teile eher noch mehr als Irisoberfläche und Kammerbucht umfassen, also abnorm vergrössert sein müssen (vergl. Abschnitt I, S. 586).

Die wichtigsten Versuche für die Beurteilung des ganzen Abflussprozesses aus dem Auge sind jedoch zweifellos diejenigen, wo eine vergleichs-

weise Bestimmung der Einlaufsmengen am gleichen Auge im lebenden und im toten Zustande durchgeführt wurde.

Solche Versuche liegen leider zwar nur in sehr geringer Zahl vor. Niesnamoff gibt in seiner Arbeit nur einen einzigen protokollarisch wieder, diesen allerdings sehr ausführlich. Da diesem einen Versuch in der Literatur indessen meist eine sehr wesentliche Rolle zugewiesen wird, indem er als Stütze für die strikte Durchführbarkeit der reinen Filtrationshypothese, sowohl für Flüssigkeitsab- wie -zufuhr im Auge, verwertet wird, sei er ebenfalls in Kurvenform dargestellt:



Filtration und Sekretion am lebenden Kaninchenauge (bei einem Ausgangsdruck von 23 mm Hg) sowie Filtration an demselben Auge im Tode (konstruiert nach den Zahlenangaben von Niesnamoff).

Soweit dieser Versuch sich auf den Flüssigkeitseinlauf ins Auge erstreckt, geht aus ihm erstens hervor, dass von dem Druck von etwa 50–60 mm Hg aufwärts der Einlauf ins lebende Auge vollständig die gleiche Höhe aufweist, wie der ins tote unter denselben Injektionsdrucken. Das mag vielleicht eine zufällige Übereinstimmung sein, denn an sich sind jedenfalls die Bedingungen für den Flüssigkeitsabfluss im toten und lebenden Auge auch unter diesen hohen Drucken nicht die gleichen. Wichtiger ist, dass bei den Drucken zwischen 50 mm Hg und dem normalen Augendruck (in diesem Falle 23 mm Hg) die Kurve der Einlaufsmengen auch am lebenden Auge fast genau eine gerade Linie darstellt, also auch hier eine fast vollständige Proportionalität zum Injektionsdrucke besteht und zwar in einer Weise, dass die Dif-

ferenz gegenüber dem Anstiege der Kurve am toten Auge sehr wohl mit einer entsprechend der Druckverminderung zunehmenden intraokularen Flüssigkeitsabsonderung in Einklang gebracht werden kann.

Freilich darf man nicht so weit gehen, dass man sich absolut an die in diesem Versuch ermittelten Flüssigkeitsquanta gebunden hält. Denn C. Hamburger (99), der die Versuche teilweise wiederholte, gibt an, zwar einmal ganz analoge Resultate erhalten zu haben, ein anderes Mal jedoch wesentlich davon abweichende; und in den Protokollen Groenholms (Untersuchungen über die Einwirkung des Eserins auf den Flüssigkeitswechsel [84]) lauten die Angaben über die Filtrationsgrösse am normalen Auge so verschieden, dass eine Aufstellung von Mittelwerten und eine Darstellung derselben in Kurvenform überhaupt nicht durchführbar ist.

Immerhin besteht im grossen und ganzen genommen bezüglich der Abhängigkeit der Einlaufsmenge vom Druck doch so weit eine hinlängliche Übereinstimmung mit den Versuchen am toten Auge, dass wir berechtigt sind, auch am Lebenden den Abfluss wesentlich auf einen Filtrationsvorgang zurückzuführen.

Es bleibt uns demnach, nachdem wir bereits im ersten Teil unserer Abhandlung die Wege kennen gelernt haben, auf denen der Abfluss vonstatten geht, nur noch übrig, zu untersuchen, ob an diesen Stellen denn nun auch die Bedingungen erfüllt sind, die nach den Untersuchungen von Birnbacher und Czermak für die Abflusswege des Auges unerlässlich sind.

Für den Hauptabfluss aus der vorderen Kammer, den Sinus venosus Schlemmii, bedarf es darüber kaum erst einer Diskussion. Denn dass seine Einbettung in das starre Gewebe der Sklera ihn vor Kompression durch den intraokularen Druck schützt und dadurch günstige Umstände für eine Filtration in ihn hinein geschaffen sind, ist schon in relativ sehr früher Zeit den Untersuchern aufgefallen, längst ehe durch Koerner, Birnbacher und Czermak die physikalischen Grundbedingungen für eine geregelte Zirkulation aufgestellt worden waren. Begünstigt wird die Filtration in den Sinus hinein noch dadurch, dass er nicht in den direkten Verlauf der abführenden Venen, sondern seitlich an diese eingeschaltet ist, was einen besonders niedrigen Blutdruck in ihm zur Folge hat. Dass durch eine derartige Angliederung die Menge des filtrativen Abflusses in der Tat noch vermehrt wird, haben Birnbacher und Czermak ebenfalls direkt im physikalischen Experiment darstellen können.

Geringere Bedeutung für die Filtration scheint demgegenüber dem früher vielfach (vgl. Henle [111], Straub [304] u. a.) für sehr wesentlich gehaltenen Umstände zuzukommen, dass die meridional verlaufenden Fasern des Ciliarmuskels an der medialen Wand des Schlemmschen Kanals inserieren und ihn dadurch bei ihrer Kontraktion erweitern. Denn erstlich reichen die Muskelfasern nur eben bis zum hinteren Umfang des Sinus venosus und dann ist ihre Aktion natürlich keine dauernde. Während der Akkommodation kann jedoch ihre Leistung in diesem Sinne in Betracht kommen (vgl. auch Leber [180]).

Bekanntlich ist vielfach der Abfluss des Kammerwassers durch den Schlemmschen Kanal mit dem Abfluss der Cerebrospinalflüssigkeit in der Schädelhöhle verglichen worden und in der Tat liegt ja eine gewisse Ähnlichkeit zwischen der Verbindung des Maschenwerks des Fontanaschen Raumes mit dem Circulus venosus und den in die venösen Sinus des Schädels eintauchenden Pacchionischen Granulationen vor, in welchen man früher die wesentlichen Abflusstätten des Liquor zu sehen gewohnt war. Doch ist man ja, nachdem man durch Naunyn und Schreiber (220) die Fähigkeit des Arachnoidealraums, binnen kurzer Zeit grosse Flüssigkeitsmengen zu bewältigen, kennen gelernt hatte, sowie auf Grund der Versuche von Hill (120) und Ziegler (352) immer mehr zu der Annahme gelangt, dass den Venen des Schädels und der Rückenmarkshöhle in viel allgemeinerer Weise die Fähigkeit der Resorption zukommt (vergl. auch v. Bergmann [25]). Das ist an sich eigentlich auffällig, da der normale Liquordruck wenigstens im Vergleich zum intraokularen Druck ein sehr niedriger ist.

Es ist deshalb von besonderem Interesse, dass auch am Auge durch eine grosse Reihe von Versuchen, besonders Injektionsversuchen mit Tusche, über die im ersten Teil eingehend referiert wurde, erwiesen worden ist, dass ausser dem Sinus venosus sich noch die Venen der Iris und vielleicht auch diejenigen des Ciliarkörpers an der Resorption der intraokularen Flüssigkeiten beteiligen (s. S. 606/7).

Besondere anatomische und physiologische Vorrichtungen, welche imstande sind, die Venen offen zu halten, kennen wir hier nicht. Betrachten wir also zunächst genauer die Druckverhältnisse:

Die Höhe des normalen Augendrucks ist uns genau bekannt; im übrigen können wir jedoch die hier in Betracht kommenden Druckkräfte nur in sehr ungefährender Weise abschätzen. Denn schon über den Druck in den arteriellen Kapillaren liegen bisher nur recht wenige Untersuchungen vor. Im allgemeinen wird derselbe zwar nach den mit der Kniesschen Druckmethode ermittelten Zahlen ja = etwa 35 mm Hg angegeben, am Auge jedoch scheint er eher noch höher zu sein, denn nach Niesnamoffs Versuchen lässt er sich, wie wir später sehen werden, auf etwa 50 mm Hg berechnen. Noch schwieriger liegen die Umstände für die Ermittlung des Druckes innerhalb des venösen Teils der Kapillaren und der kleinen Venen. Denn direkt messbar ist er hier selbst nicht, vielmehr wird der Druck erst wieder der Bestimmung zugänglich in den grossen Körperven, woselbst er ja bekanntlich je nach der Entfernung und Höhenlage der Glieder zum Herzen von negativen Werten bis zu höchstens + 11 mm Hg gefunden wird. Obwohl also diese Werte uns kein Urteil über den für unsere Frage wichtigen Punkt gestatten, so werden wir doch wohl nicht allzu sehr fehlgehen, wenn wir annehmen, dass an den Wurzeln der Venen der Druck im Vergleich zum arteriellen Kapillardruck

bereits ein sehr niedriger ist und im Auge z. B. unter der Höhe des intraokularen Druckes liegt.

Man hat zwar gerade im Auge Vorrichtungen zu finden geglaubt (Birnbacher u. Czermak [27]), welche den Venendruck innerhalb des Augapfels höher zu halten geeignet sein sollten, nämlich die ampullenförmigen Erweiterungen der Vortexvenen vor ihrem Durchtritt durch die Sklera und die daran anschliessende plötzliche Verengung innerhalb der Emissarien selbst. Doch liesse sich, falls hierdurch wirklich ein Übergewicht des intravenösen gegen den intraokularen Druck zustande käme, die Beteiligung dieser Venen an der Flüssigkeitsabfuhr, die zur Zeit der Untersuchungen von Birnbacher u. Czermak allerdings auch noch nicht erwiesen war, damit nicht vereinigen. Ferner wäre dann auffallend, dass die Retinalvenen solcher Vorrichtungen entbehren können.

Aber auch für die Schädelhöhle und sogar für die übrigen Gewebe wird das Verhältnis wohl das gleiche sein, d. h. derart, dass der Druck in den kleinsten Venen niedriger ist als der jeweilige Gewebedruck. Letzterer kann ja nach Landerer (162) bis zu $\frac{2}{3}$ des arteriellen Kapillardrucks betragen. Wir müssen demnach für die Venen im Auge nach Einrichtungen zur Offenerhaltung ihrer Lumina suchen, die auch für die übrigen Gewebe Geltung haben können.

Es wird am nächsten liegen, hierbei an den Turgor der Gewebe zu denken, der durch den Blutstrom in den Arterien erzeugt wird, und der sich auf alle Teile der Gewebe erstrecken muss, da ja die kleinen Arterien und arteriellen Kapillaren nicht von den Venen getrennt liegen, sondern mit ihnen gekreuzt die ganzen Gewebe netzartig durchziehen.

Für eine derartige die Gewebe dehnende Wirkung des Blutkreislaufs spricht eine am Auge zuerst von Nicolai (222b) gemachte und später von Koster (150) in der richtigen Weise gedeutete Beobachtung, dass im Tode nach Sistieren des Blutstromes die Retina durch den Glaskörperdruck stärker komprimiert wird als im Leben, obwohl der intraokulare Druck an sich ja im gleichen Moment absinkt. Ihre Dicke ist nämlich am toten Auge eine geringere und die Stäbchen und Zapfen finden sich in einer schrägen Stellung gegen das Pigmentepithel angepresst.

Doch kann diese ans Leben gebundene Gewebsdehnung nicht der einzige Umstand sein, welcher die Lumina der Venen offen erhält. Denn wir haben ja früher mitteilen können, dass es auch am toten Auge gelingt, Flüssigkeiten und sogar feine Tuschesuspensionen unter einen dem normalen Augendruck entsprechenden Injektionsdruck in die Venen der Iris und des Ciliarkörpers hineinzupressen (cf. S. 606).

So überraschend dieses Faktum auch ist, so müssen wir es doch nach den übereinstimmenden Angaben von Leber und Asayama (11) für erwiesen halten und müssen deshalb annehmen, dass, auch wenn jeder Blutdruck fehlt, rein durch die elastische Spannung der Gewebe selbst die kleinen Venen offen gehalten werden.

Das ist wichtig, denn eine derartige Filtration unter höherem Aussendruck in die Venen hinein ist, abgesehen von den eben genannten Versuchen

am Auge, bisher noch nirgends mit Sicherheit nachgewiesen worden. Zwar hatte sie H. J. Hamburger bereits durch seine Versuche an der Bauchhöhle (103) sehr wahrscheinlich gemacht, indem er nachgewiesen hatte, dass auch hier unter Ausschluss offener abführender Lymphwege die Resorption von Flüssigkeiten bis zu einer gewissen Druckhöhe¹⁾ parallel zum Injektionsdrucke wächst. Doch ist es ja bekannt, dass die Möglichkeit einer sog. „Backfiltration“ von Starling bestritten worden ist. Am Auge ist diese Backfiltration nach den eben geschilderten Versuchen auch für diejenigen Venen erwiesen worden, an denen wir keine besonderen Vorrichtungen zur Offenhaltung ihres Lumens nachweisen können, die nicht auch sonst allen Venen des Körpers zukämen, und hierin liegt gerade das Hauptmoment, durch das die Untersuchungen der Abflussvorgänge am Auge für unsere Vorstellungen von der Resorption im allgemeinen Bedeutung gewinnen.

Mit alledem soll natürlich nicht gesagt sein, dass bei der Abfuhr der Augenflüssigkeiten nicht ausserdem noch diejenigen Kräfte eine Rolle spielen, denen man auch sonst im Körper eine Beteiligung am Zustandekommen des Resorptionsprozesses zuzuschreiben gewohnt ist, nämlich die Imbibition und die mitschleppende Wirkung des Blutstroms in dem Sinne, wie H. J. Hamburger diese beiden Momente definiert hat.

Auch osmotische Ausgleichsprozesse können unter Umständen, so z. B. sicherlich nach Einführung körperfremder Substanzen an dem Transport aus dem Auge beteiligt sein.

Für den normalen Zustand liegen hier freilich die Verhältnisse noch recht unklar. Denn einmal kommt in dieser Richtung die höhere Salzkonzentration der Augenflüssigkeiten in Betracht, zweitens der Mangel an Eiweiss in ihnen. Das erstere Moment wäre geeignet, der Resorption entgegenzuwirken, d. h. einen Wasserstrom ins Auge hinein hervorzurufen, das zweite könnte eine Resorption in die Blutgefässe begünstigen. Mit letzterem stossen wir hier auf die Streitfrage, ob dem reinen Eiweiss des Serums an sich eine in Betracht kommende osmotische Kraft innewohnt oder nicht. Es kann nicht meine Aufgabe sein, über diese Frage hier ein Urteil zu fällen, nur so viel möchte ich bemerken, dass die Cohnstein-Starlingsche Theorie, die ja bekanntlich der osmotischen Kraft des Eiweiss die Hauptrolle bei der Resorption zuschreibt, sich wohl schon deshalb nicht aufrecht erhalten lässt, weil auch Serum vom gleichen Tier sowohl innerhalb der Bauchhöhle (Orlow [228]), als auch im interstitiellen Gewebe der Conjunctiva (Verf. [345]) zur Resorption gelangt.

¹⁾ Es ist hierbei interessant und stimmt miteinander gut überein, dass sowohl bei den Einlaufsversuchen von Hamburger an der Bauchhöhle wie den Tuscheinjektionen von Asayama am Auge die Injektion schlechter gelang resp. an Menge nachliess, wenn der Druck zu hoch wurde, da dann die die Venen offen haltenden Kräfte überwunden und die Venen selbst mehr oder minder komprimiert wurden.

Jedenfalls können wir sagen, dass am Auge die Abfuhr der intraokularen Flüssigkeit wesentlich auf Prozessen beruht, die als Filtrationsvorgänge gedeutet werden können, und wir befinden uns hiermit in Übereinstimmung mit den Ansichten, die heutzutage grösstenteils auch von den Resorptionsvorgängen im interstitiellen Bindegewebe und den serösen Höhlen gelten.

Kehren wir nunmehr zur Analysierung des Absonderungsvorganges zurück und untersuchen wir auch hier, inwieweit die quantitativen Verhältnisse sich mit der Annahme der Filtrationshypothese vereinigen lassen, so stellt sich zuerst die Frage: Ist denn überhaupt die Absonderung der Augenflüssigkeiten an das Bestehen des Blutdrucks gebunden, d. h. erlischt sie vollständig mit dem Momente des Todes, mit dem Sistieren der Zirkulation?

Denn wenn dieses nicht der Fall sein sollte, wenn, wie z. B. bei der Speichelabsonderung auch postmortal, sei es ohne äussere Eingriffe, sei es auf Nervenreize, noch eine Flüssigkeitsproduktion im Auge nachzuweisen sein sollte, so wäre damit nicht nur erwiesen, dass die intraokulare Flüssigkeitsproduktion kein reiner Filtrationsprozess sein kann, sondern dass wir sie überhaupt nicht als einen Transsudationsvorgang, vielmehr als eine echte Sekretion aufzufassen haben.

Es muss deshalb hier noch einen Augenblick bei der schon einmal an früherer Stelle kurz erwähnten sonderbaren Erscheinung verweilt werden, dass an toten Tieren sowohl wie an der menschlichen Leiche die vordere Augenkammer nach ihrer Entleerung sich von neuem zu füllen vermag. Dieser Vorgang, der zunächst den Gedanken einer postmortalen Kammerwasserabsonderung sehr nahe legen könnte, ist zuerst von Deutschmann (50) beobachtet und von ihm auch gleich in der richtigen Weise gedeutet worden.

Für ihn konnte nämlich, da er ganz auf dem Boden der reinen Filtrationshypothese stand, überhaupt kein Zweifel darüber bestehen, dass der neue Inhalt der vorderen Kammer nicht aus den Ciliarfortsätzen, sondern nur aus dem Glaskörper stammen könne, und so nahm er also an, dass es sich dabei um eine Filtration durch die Zonula handle. Hiermit stand auch in Einklang, dass, wie schon Janin (131) gezeigt hatte, an Leichenaugen, die mit eröffneter nach unten gerichteter vorderer Kammer aufgehängt werden, die Glaskörperflüssigkeit langsam durch die Zonula abtropft. Weiter konnte Deutschmann feststellen, dass die Regeneration der Kammer des Leichenauges um so schneller erfolgte, in einem je besseren Spannungszustande dasselbe sich noch befand, ja dass bei gutem Schutz vor Verdunstung der Versuch sogar zweimal hintereinander an demselben Auge gelang. Endlich zeigte es sich, dass bei Erzeugung eines künstlichen Überdrucks

im Glaskörper die Kammer sich sehr viel schneller füllte und zwar ganz entsprechend den angewandten Druckhöhen. Die Zeit, die nach Eintritt des Todes bereits verstrichen war, schien hierbei weniger in Betracht zu kommen.

War hiermit schon so gut wie bewiesen, dass es sich bei dem in Rede stehenden Phänomen in der Tat um einen rein mechanischen Filtrationsprozess von Humor vitreus durch die Zonula nach vorn handelt, so war doch nicht ganz leicht zu erklären, wie am punktierten Leichenaugen eine hierfür ausreichende Druckdifferenz zwischen vorderer Kammer und Glaskörperraum zustande kommen sollte. Deutschmann selbst rekurrierte deshalb auf die Tendenz der zusammengefallenen Hornhaut, sich wieder aufrichten zu wollen, nahm also einen Ansaugungsvorgang an. Koster (150) dagegen meint, dass das die beiden Räume trennende aus Linse, Zonula und Ciliarkörper bestehende Septum, nachdem es beim Kammerwasserabfluss nach vorn gerückt sei, infolge seiner Elastizität in seine ursprüngliche Lage zurückzukehren suche und dadurch den Glaskörper komprimiere.

Es wäre aber in Anbetracht der verschiedenen Elastizität von Cornea und Sklera, und da letztere im Leichenaugen sich noch nicht im völligen Entspannungszustande befindet, wohl auch denkbar, dass auch schon abgesehen, von den genannten Momenten beim punktierten Leichenaugen ein Druckübergewicht im Glaskörperraum bestehen könnte.

Obwohl nach alledem gegen die physikalische Erklärung des Phänomens kaum mehr etwas einzuwenden ist, habe ich es doch nicht für überflüssig gehalten, in einer Reihe von Experimenten zu untersuchen, ob Nervenreize, speziell Reizungen des Trigemini oder des Sympathicus, imstande sind, die Regeneration der vorderen Kammer am Auge des frisch getöteten Kaninchens zu beschleunigen resp. zu verlangsamen. Das bisher nicht veröffentlichte Resultat dieser Versuche ist, dass niemals ein Unterschied in der Schnelligkeit der Neufüllung beobachtet werden kann, auch selbst wenn an ein und demselben Tier einerseits der Trigeminus, andererseits der Sympathicus gereizt wird. Ebenso wenig haben die Nervenreize irgend einen Einfluss auf die Qualität des neu gebildeten Kammerinhaltes. Denn derselbe zeigt stets etwa den gleich geringen Eiweißgehalt wie frische Glaskörperflüssigkeit.

Wir müssen demnach sagen, dass eine Neu-, „Absonderung“ des Humor aqueus an der Leiche nicht existiert. Die intraokulare Flüssigkeitsproduktion scheint also, soweit unsere Kenntnisse heute reichen, absolut an das Bestehen des Blutdrucks gebunden, und es liegt in dieser Hinsicht kein Grund vor, von der Auffassung derselben als eines Transsudationsvorganges abzugehen.

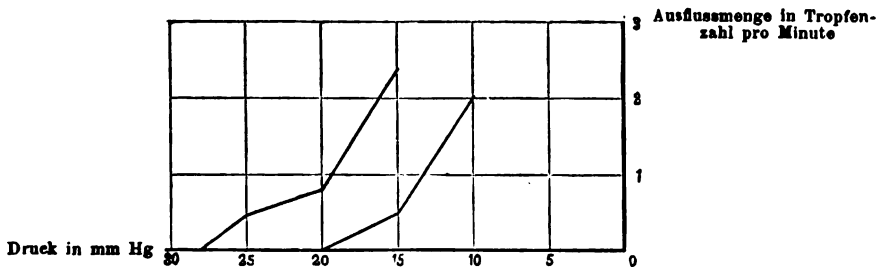
Demnach handelt es sich nunmehr nur noch um die Frage, ob auch die quantitativen Beziehungen der intra vitam abgesonderten Augenflüssigkeiten zur Höhe des Blutdrucks derartige sind, dass wir von einem Filtrationsprozess sprechen können.

Um diese Frage zu entscheiden, liegen zwei Versuchsmöglichkeiten vor, d. h. die Messung der abgesonderten Flüssigkeitsmengen kann erfolgen, während auf zweierlei Weise willkürliche Differenzen zwischen dem Druck innerhalb und ausserhalb der absondernden intraokularen Gefässe erzeugt werden. Entweder man erhöht oder erniedrigt den allgemeinen Blutdruck durch die üblichen uns hierzu zu Gebote stehenden Mittel und sucht den Augendruck währenddessen auf einer gleichmässigen Höhe zu halten, oder aber man lässt den Blutdruck unbeeinflusst und variiert nur in beliebiger Weise die Höhe des Augendrucks. Es leuchtet ein, dass das letztere Verfahren das sehr viel einfachere und übersichtlichere ist, da der Blutdruck dabei die Rolle eines unveränderlichen Faktors spielt, seine Aufzeichnung während des Versuches also entbehrt werden kann.

Wirklich konstant bleibt dabei freilich nur die Höhe des Blutdruckes im allgemeinen. Denn passive Veränderungen des Druckes in den Ciliarkörperkapillaren sind, wie wir gleich sehen werden, natürlich nicht ausgeschlossen. Solche sind ja überhaupt stets einer genauen Maassbestimmung unzugänglich.

Derartige Versuche sind nun schon in relativ recht früher Zeit ausgeführt worden.

Adamuk (3) liess unter Anwendung seines, bei Gelegenheit der Besprechung der Filtrationsmanometer (S. 585) bereits kurz beschriebenen Apparates durch ein mit einer Vorderkammerkanüle in Verbindung stehendes Glasrohr das Kammerwasser vom Kaninchen in ein Gefäss austropfen, das unter beliebig variiertem Luftdruck gehalten wurde, und bestimmte pro Minute die Tropfenzahl.

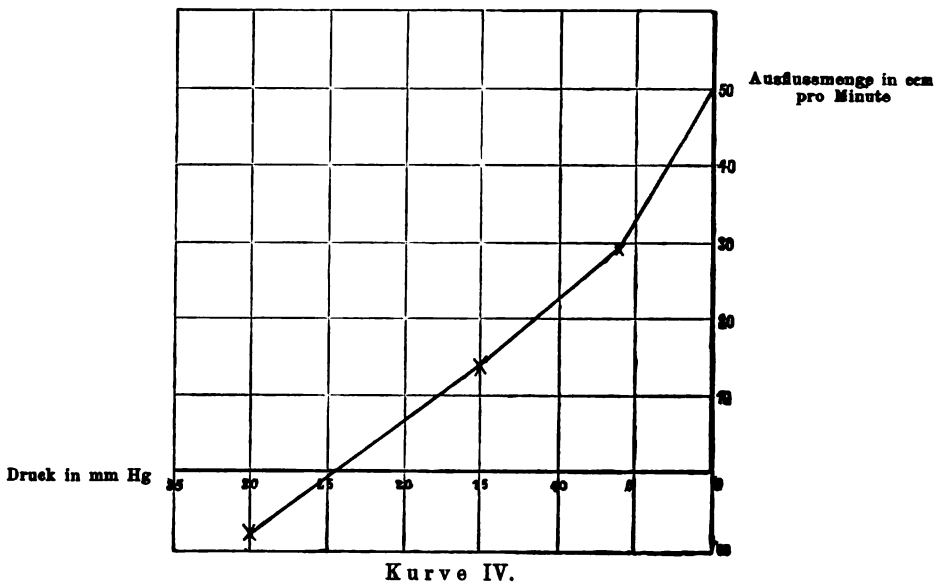


Kurve III.

Ausflussmengen am lebenden Tierauge (konstruiert nach Adamuk).

Seine Resultate, die in Fig. 3 in einer Kurve wiedergegeben sind, sind leider für eine wirklich genaue Berechnung der abgesonderten Kammerwassermengen nicht zu verwerthen, da er die Grösse der Tropfen nicht angibt. Es ist wohl anzunehmen, dass bei seiner Versuchsanordnung das Kammerwasser aus einer sehr feinen Glasspitze austropfte, denn selbst bei der Voraussetzung, dass 60 Tropfen erst 1 ccm ausmachten, würden sich im Vergleich zu den Resultaten späterer Untersucher auffällig grosse Flüssigkeitsquantitäten ergeben. Immerhin geht aus den beiden Kurven hervor, dass in seinen Versuchen die abgesonderte Menge ungefähr dem Druckunterschiede entsprechend zunahm.

Als Zweiter untersuchte Jesner (132) die Abhängigkeit der Absonderungsgeschwindigkeit von der Druckdifferenz, und zwar bediente er sich hierzu mehrerer mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllter enger Ausflusströhen, die, vom Auge aus gerechnet, erst vertikal nach oben und dann rechtwinklig horizontal abgebogen waren. Durch verschiedene Länge des vertikalen Schenkels wurde hierbei die gewünschte Druckhöhe (im mm Wasser) erzielt, unter der der Ausfluss aus dem Auge resp. der Einfluss in dasselbe erfolgen sollte. Auch die Jesnerschen Resultate habe ich des leichteren Vergleiches wegen in Kurvenform dargestellt, und zwar sind Mittelwerte aus seinen zahlreichen Versuchen herausgezogen und auf Quecksilberdruck umgerechnet worden.



Ausflussmengen am lebenden Tierauge (konstruiert nach Jesner).

Endlich hat Niesnamoff (224) zwei Versuche mit dem Leberschen Filtrationsmanometer angestellt, die deswegen als besonders exakt angesehen werden dürfen, weil nicht nur die Aus- resp. Einlaufsmengen intra vitam, sondern auch die entsprechende Einlaufsmenge am toten Tier bestimmt wurde. Aus der Differenz der beiden so gefundenen Zahlenreihen ergeben sich die eigentlichen Werte für die Sekretion (vgl. Kurve 2 S. 636).

Wie man sieht, ergeben die sämtlichen Untersuchungen übereinstimmend einen ungefähren Parallelismus zwischen der Absonderungsmenge und der extra- und intravaskulären Druckdifferenz. Bei den höheren intraokularen Drucken ist diese Kongruenz sogar eine vollständige, was sich darin zu erkennen gibt, dass die Kurven fast genau geradlinigen Verlauf nehmen. Nur je weiter sich der intraokulare Druck dem Nullpunkt nähert, um so steiler steigt die Kurve der Absonderungsgeschwindigkeit an. Diese schnellere Zunahme der Absonderungsmengen kann in verschiedener Weise erklärt werden, ohne dass daraus ein Widerspruch gegen die Filtrationshypothese zu folgen braucht. Erstlich nämlich wäre es verständlich, dass bei der durch die extra-

vaskuläre Druckverminderung bedingten zunehmenden Gefässerweiterung die sog. Filtrationsporen ausgedehnt werden und dadurch mehr Flüssigkeit durchtreten lassen. — Hiermit stimmt auch der gleichzeitig mit der Druckerniedrigung zunehmende Eiweißgehalt des Kammerwassers (Jesner) überein. — Zweitens wäre in Betracht zu ziehen, dass der Blutdruck in den Ciliarkörperkapillaren durch die passive Hyperämie wächst.

Da der letztere Punkt einer experimentellen Prüfung nicht zugänglich ist, es aber überhaupt eine Frage von prinzipiellem Interesse ist, ob in einem Gefäßgebiete von solcher Kleinheit, dass Änderungen seines Blutgehaltes auf die Höhe des allgemeinen Blutdruckes ohne Einfluss sind, aktive oder passive Hyperämie zur Erhöhung oder Erniedrigung des Kapillardruckes an Ort und Stelle führt, so mag hier darauf hingewiesen werden, dass vom rein hydromechanischen Standpunkt aus betrachtet dies wohl davon abzuhängen scheint, wie weit die Gefässerweiterung sich dabei auf die Venen ausdehnt. Da dies meist wohl nur in geringem Masse der Fall ist, so wäre demnach anzunehmen, dass lokale Hyperämie eine Erhöhung des Kapillardruckes an Ort und Stelle hervorruft (vgl. über diese Frage J. Cohnheim [40]).

Des weiteren geht aus den von Niesnamoff gefundenen Werten hervor, dass die intraokulare Sekretion erlischt, wenn auf den absondernden Kapillaren ein Aussendruck von 50 mm Hg lastet. Hieraus leitet Niesnamoff ab, dass der Blutdruck in denselben normalerweise etwa die gleiche Höhe habe. Groenholm (84) fand dagegen bei 50 mm Hg noch geringe Filtration ins Auge hinein (1–2 cmm pro Minute), wie denn überhaupt hier nochmals hervorgehoben werden mag, dass die Niesnamoffschen Versuche an Zahl zu wenige sind, als dass man sich an die von ihm ermittelten Werte trikte binden dürfte.

Trotzdem kann man wohl sagen, dass durch die sämtlichen geschilderten Versuche die Abhängigkeit der Absonderungsgeschwindigkeit vom Blutdruck in ausreichender Weise sichergestellt worden ist.

Es bedürfte deshalb kaum mehr der Versuche nach dem zweiten, eingangs als möglich angegebenen Verfahren und in der Tat sind solche auch bisher noch nicht in exakter Weise angestellt worden. Nur eine Angabe von Chabbas (37) liegt vor, dass bei Abfluss des Kammerwassers gegen ganz niedrigen Aussendruck (ca. 3 mm Hg) die Ausflussmenge nach Abklemmung der Aorta descendens auf das Doppelte ansteigen soll. Wirklich beweisend würden derartige Versuche natürlich aber nur dann sein, wenn die vordere Kammer mit dem Rohre des Filtrationsmanometers unter normalem Augendruck in Verbindung stände, so dass zunächst weder etwas aus dem Auge aus-, noch in dasselbe einflösse und nun erst beobachtet würde, ob Erniedrigung oder Erhöhung des allgemeinen Blutdruckes (welcher natürlich gleichzeitig registriert werden müsste) eine dauernde Filtration ins Auge hinein oder aus ihm heraus hervorriefe.

Solche Experimente sind aber bisher noch nicht ausgeführt worden, dagegen hat man vielfach geglaubt, dass die Bestimmung des intraokularen Druckes einen ausreichenden Aufschluss über die jeweilige Grösse der Absonderung gäbe, und sich deshalb mit manometrischen Messungen begnügt. Hierbei werden jedoch Werte erhalten, die für den vorliegenden Zweck nur in sehr bedingter Weise brauchbar sind. Um dies zu zeigen, muss mit ein paar Worten auf das Wesen des intraokularen Druckes und auf das Prinzip der Ophthalmomanometrie eingegangen werden.

Bringt man die vordere Kammer eines Auges vermittelt einer mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllten Kanüle (am besten Durchstichkanüle nach Leber [170]) mit einem gewöhnlichen doppelschenkeligen Quecksilbermanometer in Verbindung, so tritt momentan Flüssigkeit aus dem Auge aus, und zwar so viel, bis das Quecksilber im offenen Schenkel so weit in die Höhe getrieben ist, dass es dem intraokularen Druck das Gleichgewicht hält. Dieser wird dann aber natürlich nicht mehr der ursprüngliche, sondern infolge Inhaltsverlustes des Auges ein bedeutend niedrigerer sein. Auch wenn man vorher im Manometer (das hierzu einen Klemm- oder Hahnverschluss gegen das Auge hin haben muss) durch Einfüllen von Quecksilber einen dem normalen Augendruck etwa entsprechenden Überdruck erzeugt, ehe man die Kommunikation mit dem Auge herstellt, so wird doch fast immer mehr oder weniger Flüssigkeit aus dem Auge ins Manometer übertreten oder umgekehrt, da nur ganz selten einmal der gewählte Druck dem wirklich im Auge herrschenden entsprechen wird. Das gilt in jedem Falle von Druckänderungen, die während des Versuches eintreten. Diese sind es aber gerade, auf die es uns bei der Manometrie des Auges ankommt.

Der wirkliche im Auge herrschende Druck kann daher nur in der Weise bestimmt werden, dass der Stand des Quecksilbers in dem dem Auge zugekehrten Manometerschenkel (d. h. seine Grenze gegen die Kochsalzlösung) genau notiert wird, ehe das Manometer mit dem Auge in Kommunikation gesetzt wird und dass dann sofort nach Öffnen des trennenden Hahnes durch Zufüllen resp. Absaugen von Quecksilber im offenen Manometerschenkel diese Grenze, wenn sie sich nach der einen oder anderen Seite verschoben hat, wieder auf ihren alten Stand gebracht wird. Denn dann erst ist man sicher, dass sich nunmehr wieder die gleiche Menge Flüssigkeit im Auge befindet, wie vor Einführen des Manometers, und dass der Stand des Quecksilbers im offenen Schenkel die wirkliche Höhe des intraokularen Druckes angibt.

Auf diesem Prinzip beruhen alle Ophthalmomanometer. v. Hippel und Gruenhagen (121), welche als die Ersten richtige manometrische Messungen am Auge mit einem offenen Quecksilbermanometer ausführten, bedienten sich zu dem angegebenen Zweck noch des sehr primitiven Verfahrens, Quecksilber mit einer Pipette in den offenen Schenkel nachzufüllen resp. aus ihm auszusaugen. Dieses Verfahren genügt aber deshalb den gestellten Anforderungen nicht, weil es zuviel Zeit erfordert und das Manometerrohr des bequemen Nachfüllens wegen einen zu grossen Querschnitt besitzen muss. Infolgedessen ist immer bereits zuviel Flüssigkeit aus dem Auge ausgetreten, ehe die Regulierung erfolgt ist. Es ist also eine Hauptbedingung eines guten Ophthalmomanometers, dass die Niveaueinstellung des Quecksilbermeniskus fast momentan ausführbar ist.

Hoeltzke (126) und später Rindfleisch (255) verwendeten deshalb ein Doppelmanometer von engem Querschnitt, bei dem durch Anbringung eines durch

eine Schraube komprimierbaren mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllten Gummiballons (oder eines kleinen Cylinders mit Stempelvorrichtung) an dem die beiden Manometer verbindenden Rohre gleichmässig viel Kochsalzlösung in die inneren Schenkel derselben eingepresst resp. aus ihnen angesogen werden konnte. Dieses Prinzip hat auch Leber (224) bei der Konstruktion seines am Filtrationsmanometer befindlichen Druckmessungsmanometers benutzt.

Eine noch einfachere Methode rührt von v. Schultén (285) her, der ein einzelnes Quecksilbermanometer an seiner unteren U-förmigen Krümmung mit einem kleinen Gummiballon kommunizieren liess, welcher mit Quecksilber gefüllt war und durch eine Schraubenvorrichtung komprimiert werden konnte.

Selbstverständlich lassen sich diese Instrumente noch weiter variieren, doch erfüllen die letztgenannten sämtlich in ausreichender Weise ihren Zweck. — Es braucht wohl kaum hinzugefügt zu werden, dass alle Manometerversuche am curarisierten Tier vorgenommen werden müssen, um Druckänderungen durch Bulbuskompression bei Augenbewegungen auszuschliessen.

Wie man sieht, gestattet ein mit dem Auge in Verbindung stehendes offenes Quecksilbermanometer niemals ein dauerndes Ablesen des intraokularen Druckes. Vielmehr muss nach einer Druckänderung erst jedesmal die Stellung des Quecksilbers reguliert werden. Aus diesem Grunde ist es nicht möglich, die Schwankungen des intraokularen Druckes mit einem solchen Apparate graphisch zu registrieren und Bellarminoff (19/22), der sich diese Aufgabe gestellt hat, hat sie auch nicht im eigentlichen Sinne lösen können, sondern sich darauf beschränken müssen, die Verschiebungen einer Luftblase in einem engen zwischen Auge und Manometer eingeschalteten, mit Kochsalzlösung gefüllten horizontalen Rohre photographisch auf einem rotierenden Film aufzunehmen. Dass hiermit aber nicht die intraokularen Druckschwankungen an sich registriert werden, bedarf nach dem vorher Gesagten keiner weiteren Erörterung. Es ist deshalb die jeweilige Notierung des Manometerstandes nach erfolgter Regulierung zurzeit noch die zuverlässigste Methode zur Ausführung fortlaufender Druckbestimmungen im Auge.

Die hieraus resultierenden Unbequemlichkeiten werden freilich vermieden und die Wahrnehmung der Druckschwankungen wird daher an sich am exaktesten bei Benutzung des von Hering angegebenen geschlossenen Manometers (beschrieben bei Adamuek [3]), welches in weiter nichts als einem an die Vorderkammerkanüle angeschmolzenen, an seinem Ende geschlossenen und zur Hälfte mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllten Kapillarröhrchen besteht. Denn hierbei kann niemals Flüssigkeit in grösserer Menge aus dem Auge aus- oder in dasselbe eintreten, vielmehr bewirken sämtliche Druckänderungen nur eine geringere oder stärkere Kompression der in der Kapillare eingeschlossenen Luft und markieren sich also nur in sehr feinen, bei mikroskopischer Vergrösserung wahrnehmbaren Verschiebungen des Flüssigkeitsmeniskus. Die Übertragung der Druckschwankungen ist dabei eine sehr feine, und so eignet sich das Verfahren am besten zur Beobachtung der Puls- und Atemschwankungen des intraokularen Druckes. Sonst ist seine Verwendung aber natürlich eine beschränkte, da es nur relative Werte, niemals aber die absolute Höhe des intraokularen Druckes angibt.

Was nun das Wesen des intraokularen Druckes selbst anbetrifft, so leuchtet ein, dass derselbe durch zwei Momente bedingt wird, einmal durch den Füllungszustand der intraokularen Gefässe, zweitens durch die Menge der Augenflüssigkeiten. Die Elastizität der Sklera

kann hingegen selbstverständlicherweise nur eine passive Rolle dabei spielen (cf. Gruber [86]).

Welcher Anteil im normalen Auge jedem der beiden genannten Momente an dem intraokularen Druck zufällt, ergibt sich aus der Tatsache, dass mit dem Moment des Todes der Druck von 25 mm Hg bis auf ca. 10 mm Hg herabsinkt (Gruenhagen [87]). Inwieweit sich jedoch beide an abnormen Drucksteigerungen oder Herabsetzungen beteiligen, ist nicht ohne weiteres zu sagen. Sicher ist auch hier die Bedeutung der Blutfülle. Ob dagegen die Absonderungsmenge entsprechend vermehrt oder vermindert ist, ist durchaus fraglich, denn es liegt auf der Hand, dass mit dem durch Blutdruckänderung oder durch vasomotorische Einflüsse bedingten grösseren oder geringeren Volumen der Gefässe sofort auch der Druck in den Binnenflüssigkeiten des Auges erhöht oder erniedrigt wird. Es ändert sich also nicht nur der intravaskuläre, sondern auch sofort in gleichem Sinne der extravaskuläre Druck, und da wir nicht wissen, in welchem Verhältnis dies geschieht, so ist ohne weiteres nicht zu entscheiden, ob dabei parallelgehend eine vermehrte oder verminderte Filtration aus den Gefässen ins Auge hinein zustande kommt. Wahrscheinlich ist es freilich, dass bis zu einem gewissen Grade eine solche Änderung der Absonderungsmengen erfolgt. Denn da wir aus den Filtrationsversuchen wissen, dass die aus dem Auge abfliessende Kammerwassermenge proportional dem Drucke wächst, so wird auch bei der durch Gefässfüllung bedingten intraokularen Druckzunahme in der Zeiteinheit mehr Kammerwasser durch den Sinus venosus abfliessen und dementsprechend aus den Ciliarfortsätzen mehr abgesondert werden. Ebenso muss bei Druckherabsetzung die Abflussmenge und durch diese wieder die Absonderungsmenge vermindert werden. Doch darf bei diesen Vorgängen auch nicht ausser Acht gelassen werden, dass eventuell gleichzeitig mit den Änderungen der intraokularen Blutfülle oder des allgemeinen Blutdruckes auch eine Änderung der Blutdruckhöhe in den abführenden Venen erfolgen kann, und wenn diese nach den Untersuchungen von Klemensiewicz (137) wahrscheinlich auch niemals eine entsprechende Höhe erreichen wird, so kann doch bis zu einem gewissen Grade hierdurch wieder die Exfiltration aus dem Auge beeinflusst werden.

Wir sehen also, dass die Absonderung durch die mit der Änderung der Blutfülle einhergehende intraokulare Druckänderung kompensiert wird, diese wieder durch die entsprechende Änderung des Abflusses aus dem Auge und dieser endlich wieder durch die allerdings noch etwas hypothetische Änderung des intravenösen Druckes (vgl. über diese Frage: Stellwag v. Carion [295], Weber [336], Schnabel [280], Leber [180] u. a.).

So unbequem diese Komplizierung für die Entscheidung der uns im Augenblick interessierenden Frage ist, so wichtig sind die geschilderten Regulationsvorrichtungen für die Konstanterhaltung der Funktionen des Auges. Denn hierdurch allein wird erzielt, dass so grobe intra- und extravaskuläre Druckunterschiede, wie am eröffneten Bulbus und dementsprechend so erhebliche quantitative Änderungen des intraokularen Flüssigkeitswechsels im intakten geschlossenen Auge niemals eintreten können.

Es scheint übrigens das Auge ausserdem noch über weitere, vielleicht vasomotorische Regulationsvorrichtungen zu verfügen. Diese bedingen, dass die mit dem Blutdruck parallel gehenden Änderungen des intraokularen Druckes niemals lange bestehen bleiben, sondern sich bald von selbst ausgleichen. Es scheint hier ein ähnliches Verhalten vorzuliegen, wie in der Schädel-Rückenmarkshöhle. Denn wie dort (nach v. Bergmann [25]) dauernde Steigerungen des Hirndruckes nur eintreten können, wenn die Flüssigkeitsabfuhr durch entzündliche Prozesse behindert ist, so

kennen wir auch am Auge dauernde Drucksteigerung nur als Folge mehr oder minder vollständiger Verlegung der Abführwege im Kammerwinkel.

Aus dem Gesagten geht zur Genüge hervor, dass es für die uns beschäftigende Frage, d. h. für die Ermittlung des Abhängigkeitsverhältnisses zwischen Absonderungsdruck und Absonderungsmenge von relativ untergeordneter Bedeutung ist, wenn ein Parallelismus zwischen Blutdruck und Augendruck festgestellt werden kann. Denn es ist daraus nur mit einer sehr begrenzten Wahrscheinlichkeit auf eine analoge Veränderung der Absonderungsmenge zu schliessen. Es mag deshalb genügen, hier kurz zu erwähnen, dass, wie es nach dem Vorausgeschickten ja bereits gar nicht anders zu erwarten war, ein Parallelismus zwischen Blut- und Augendruck in der Tat von allen Untersuchern in übereinstimmender Weise festgestellt worden ist, und zwar ganz gleich, ob die Erhöhung oder Erniedrigung des Blutdruckes durch Kompression der Aorta descendens, intravenöse Injektionen von grossen Mengen Kochsalzlösung, Reizung des Halsmarkes oder der Medulla oblongata, Reizung sensibler Nerven, Kohlensäureintoxikation, Äthernarkose oder durch Kompression der Carotis, Blutverluste, Vagusreizung, Rückenmarksdurchschneidung sowie Chloralnarkose hervorgerufen wurde (Adamuek [3], v. Hippel und Gruenhagen [121], Schoeler [281], v. Schultén [285], Troncoso [311], Ad. Weber [336], Neuschueler [221], Nicati [222a] u. a.). Nur die Folgen solcher blutdruckändernder Eingriffe fügen sich natürlich nicht in die Regel, bei denen gleichzeitig eine direkte vasomotorische Wirkung auf die intraokularen Gefässe den Augendruck im entgegengesetzten Sinne beeinflusst (vgl. weiter unten Sympathicusreizung etc.).

Von allgemeinerem Interesse und deshalb kurz zu erwähnen ist noch, dass Troncoso (312) in der Hochebene von Mexiko, entsprechend dem niedrigen atmosphärischen Druck, ebenso wie den Blutdruck so auch den intraokularen Druck bedeutend niedriger gefunden hat, als er bei dem bei uns herrschenden mittleren Barometerstand zu sein pflegt (vgl. auch Nicati [222a]).

Es ergibt sich also — und das ist die Hauptsache — aus diesen Versuchen kein Widerspruch zu den vorhin referierten, bei denen die Druckänderung in der vorderen Kammer erzeugt wurde. Im Gegenteil, sie treten gewissermassen noch unterstützend zu jenen hinzu und die Tatsache der Abhängigkeit der Absonderungsmenge vom Blutdruck gewinnt dadurch noch an Sicherheit.

Ist es dabei ziemlich gleichgültig, wieviel Gewicht man speziell auf die Augendruckbestimmungen legen will, so wird das anders bei der Frage, in welcher Weise die Absonderung der Augenflüssigkeiten von Nervenreizen und von Medikamenten abhängig ist, und inwieweit die hierbei zutage tretenden Erscheinungen sich in unsere Anschauungen vom Wesen des Absonderungsvorganges als eines Transsudationsprozesses einreihen lassen. Denn in dieser Beziehung sind nur ganz vereinzelte Versuche am eröffneten Auge

mit freiem Abfluss angestellt worden, und das meiste einschlägige Material muss deshalb aus Untersuchungen über die Beeinflussung des Augendrucks zusammengetragen werden. Dies war auch der Hauptgrund, weshalb die Schwierigkeiten der Deutung dieser Versuche und die Grenzen, die ihrer Verwertbarkeit für die vorliegende Frage gesteckt sind, eingangs so ausführlich auseinandergesetzt worden sind.

So gross nun auch die Zahl derjenigen Untersuchungen ist, die sich mit dem Einfluss der beiden für das innere Auge in Betracht kommenden Nerven, (d. h. des Halssympathicus und des Trigeminus) auf die Höhe des intraokularen Druckes beschäftigen, und so wichtig ihre Resultate für die Pathologie des Auges sind, so wenig kommt verhältnismässig dabei für die Frage der Abhängigkeit der intraokularen Absonderung von der Innervation heraus. Deun abgesehen von der geringen Verwertbarkeit, welche den manometrischen Messungen in dieser Beziehung im allgemeinen zukommt, ist die Lage hier noch dadurch besonders verwickelt, dass in einzelnen Punkten, welche die vasomotorische Wirkung der beiden genannten Nerven betreffen, noch keine genügende Klarheit herrscht, ja dass ein Teil der darüber aufgestellten Hypothesen gerade wieder nur auf dem Verhalten des intraokularen Drucks bei Reizung oder Durchschneidung dieser Nerven beruht. Man würde sich also im Kreise bewegen, wollte man hieraus wieder auf eine Abhängigkeit der Absonderungsmenge vom Zustande der Gefässe schliessen.

Es mag deshalb genügen, aus der Fülle der sich übrigens auch in vielfältiger Weise widersprechenden und darum noch in manchen Punkten der Aufklärung bedürftigen Versuchsergebnisse nur das allerwichtigste herauszugreifen.

Was zunächst den Sympathicus anbetrifft, so stimmen fast alle Untersucher darin überein, dass seine Reizung anfangs eine kurze Steigerung, dann aber eine längerdauernde Herabsetzung des intraokularen Drucks hervorruft. Die letztere erklärt sich in ungezwungener Weise durch die ja zweifellos überwiegende vasokonstriktorische Funktion des Nerven. Die erstere bereitet der Erklärung jedoch noch Schwierigkeiten und wird teils auf Kontraktion der glatten Orbitalmuskeln (v. Hippel und Gruenhagen [121]) teils auf eine geringe allgemeine Blutdruckssteigerung (Adamuek [3]), teils endlich auf das Vorhandensein von Vasodilatoren im gleichen Nerven (Bellarmionoff [19]) zurückgeführt. Mit letzterer Erklärung könnte in Einklang gebracht werden, dass die geschilderte Erscheinung besonders deutlich an Hunden und Katzen zur Beobachtung kommt, bei welchen Tieren nach Poncet und Doyon (61) auch die Retinalgefässe auf Sympathicusreizung sich nicht verengern, sondern erweitern sollen.

Sympathicusdurchschneidung scheint auffälligerweise entweder gar keine (v. Hippel und Gruenhagen) oder aber eine druckherabsetzende Wirkung (Neuschueler [221], Hertel [111a], Angelucci [7]) auszuüben, was wohl nur mit dem gleichzeitigen Sinken des allgemeinen Blutdrucks erklärt werden kann. Der Eiweissgehalt des Kammerwassers wird hierbei nach Lodato (194) stets vermehrt gefunden (vergl. auch Senator [288a]).

Die Reizung des Trigeminus bewirkt nach v. Hippel und Gruenhagen (121), Adamuek (3) und Panas (232a) stets eine sehr starke Zu-

nahme des Augendrucks, die nach Jesner (132) mit starkem Eiweissaustritt ins Kammerwasser vergesellschaftet ist und wohl teils auf Steigerung des Blutdrucks, teils auf der Reizung von vasodilatatorischen Fasern beruht. Letzterer Umstand kommt wahrscheinlich allein in Betracht für die nach reflektorischer Reizung des Trigeminus (Reizung der Conjunktiva) beobachtete Drucksteigerung.

Über die Trigeminusdurchschneidung gehen die Angaben auseinander. Das hat wohl darin seine Ursache, dass dieselbe kaum ohne stärkere gleichzeitige Reizung des Nerven ausgeführt werden kann. Dagegen scheint am Menschen bei isolierten Trigeminusläsungen Druckherabsetzung einwandfrei nachgewiesen zu sein (cf. Hirschberg [124] u. a.).

Von Interesse ist, dass gerade bei der Drucksteigerung infolge von Trigeminusreizung, die zu einer der stärksten der experimentell erzeugbaren gehört, Adamuek (3) den Nachweis führen zu können geglaubt hat, dass dieselbe nur auf der Volumenzunahme der Blutgefäße, nicht aber auf Vermehrung der Augenflüssigkeiten beruhe. Indem er nämlich während der ganzen Dauer des Reizversuches den Stand des Quecksilbers im Manometer gegen das Auge hin regulierte, konnte er feststellen, dass nach Abklingen des Reizes der Druck wieder die gleiche Höhe zeigte, wie vor Beginn des Versuches. Daraus geht hervor, dass sich der Inhalt der vorderen Kammer infolge der Trigeminusreizung nicht vermehrt hatte; doch ist damit wohl nicht, wie Adamuek meinte, sicher erwiesen, dass nicht die Geschwindigkeit der Flüssigkeitsströmung in der vorderen Kammer während der Zeit eine beschleunigte gewesen war. Denn wenn, wie es vorhin wahrscheinlich gemacht werden konnte, bei derartigen Eingriffen Zu- und Abfluss in genau dem gleichen Umfange zunehmen, so braucht daraus keine Vermehrung des Kammerinhaltes zu folgen. Ein wirkliches Urteil, wie weit eine solche Beschleunigung des Flüssigkeitswechsels statthat, wäre jedoch nur dann möglich, wenn wir ein exaktes Mittel hätten, die Schnelligkeit des Flüssigkeitersatzes im geschlossenen Bulbus zu bestimmen. Das gilt sowohl von allen Versuchen, die sich mit der Beeinflussung der Absonderung durch Nervenreiz, wie von denen, die sich mit der Wirkung von Medikamenten beschäftigen.

Wir können deshalb auf Grund der bisher wiedergegebenen Versuche über den Einfluss der Nerven nur sagen, dass, wenn überhaupt bei den hierbei ermittelten Änderungen des intraokularen Drucks eine Beschleunigung oder Verlangsamung des Flüssigkeitswechsels statthat, d. h. die pro Zeiteinheit abgesonderte Flüssigkeitsmenge zu- oder abnimmt, diese quantitativen Veränderungen der intraokularen Absonderung aller Wahrscheinlichkeit nach nur von der jeweiligen Weite der intraokularen Gefäße abhängig sind. Denn es liegt unter der Fülle der geschilderten Tatsachen keine einzige vor, die sich nicht mit der vasomotorischen Funktion der in Frage stehenden beiden Nerven erklären liesse, und wir sind daher bis heute jedenfalls durch nichts gezwungen, diesen Nerven ausser den vasomotorischen noch direkt sekretorische Wirkungen zuzuschreiben.

Damit stimmen auch aufs beste die zwar wenigen an sich aber sehr viel beweiskräftigeren, weil in ihren Konsequenzen besser zu übersehenden Versuche bei freiem Abfluss aus dem Auge überein. Denn wenn z. B. Adamuek (3) hat zeigen können, dass die gegen niedrigen Aussendruck er-

folgende, also an sich schon beschleunigte Sekretion durch Sympathicusdurchschneidung und vor allem durch Trigeminusreizung noch wesentlich vermehrt, durch Sympathicusreizung und Trigeminusdurchschneidung dagegen vermindert werden kann, und wenn ferner Nicati (222) festgestellt hat, dass nach intravenöser Injektion von Fluorescein bei Punktion der vorderen Kammer der Farbstoffaustritt aus der Pupille durch Trigeminusreizung und Sympathicusdurchschneidung beschleunigt, durch Sympathicusreizung dagegen verlangsamt wird (vgl. darüber auch Angelucci [7] und Verf. [342]), so bedarf es hierzu wohl nicht erst der Annahme eines komplizierten Reflexvorganges (Nicati), sondern nichts scheint plausibler, als dass es sich dabei nur um die Folge der durch die Nerveneinflüsse bedingten Gefässerweiterung oder -verengung handelt.

Nicht unerwähnt darf die sehr seltsame, bei Cl. Bernard (26) sich findende Angabe bleiben, dass nach Exstirpation des Ganglion ciliare die Wiederherstellung der Kammer nach Kammerwasserabfluss ausbleibt, sowie die hiermit fast übereinstimmende Beobachtung Nicatis (222), der nach Durchschneidung der Ciliarnerven nur eine ganz langsame Regeneration der Kammer gesehen haben will. Beide, zweifellos sehr der Nachprüfung bedürftigen Angaben sind wohl nur dadurch zu erklären, dass bei den operativen Eingriffen gleichzeitig auch die Ciliararterien durchschnitten wurden, wonach, entsprechend den Untersuchungen Wagenmanns (333), ein Weichbleiben des Bulbus nach Punktion nichts Auffälliges an sich hätte.

Ganz das gleiche, was wir eben von den Nerven gesehen haben, gilt im wesentlichen auch, soweit hier überhaupt die bisherigen Untersuchungen unter sich eine genügende Übereinstimmung ergeben haben, von der Wirkung der Arzneimittel auf den Flüssigkeitswechsel des Auges.

Vom Adrenalin wurde schon mehrfach erwähnt, dass es bei lokaler Anwendung am Auge selbst die enorm gesteigerte Absonderung nach Kammerentleerung bis auf die normale Höhe einzuschränken vermag und es besteht kein Zweifel darüber, dass es sich hierbei rein um die Folge der enormen Gefässverengung handelt. In Übereinstimmung damit findet sich am geschlossenen Auge nach Adrenalinapplikation (Instillation oder subconjunktivaler Injektion) eine stets nachweisbare Druckherabsetzung (Verf. [343/8]). Hiermit ist kein Widerspruch gegen die Tatsache gegeben, dass Adrenalin, intravenös injiziert, eines der stärksten blutdrucksteigernden Mittel ist. Denn falls überhaupt von der Bindehaut aus etwas von dem Mittel unverändert in die Blutbahn gelangen sollte, so wird die lokale Vasokonstriktion doch stets gegenüber der allgemeinen Blutdrucksteigerung überwiegen. Das gleiche Verhalten mag vielleicht auch die Ursache sein, dass Adamuek bei Digitalinwirkung ein Sinken des Augendrucks beobachtet hat.

Vom Cocain, welches ja ebenfalls vasokonstriktorisch wirkt, ist durch Stocker (301) eine hiermit in Einklang stehende Druckabnahme festgestellt worden. Dagegen ist es noch strittig, ob auch nach Vorderkammerpunktion die intraokulare Absonderung durch dieses Mittel verlangsamt wird, da die Angaben von Panas (232) und Nicati (222) sich hierin direkt widersprechen.

Nikotin macht, lokal am Auge appliziert, nach v. Hippel und Gruenhagen (121) starke Erhöhung des Augendrucks; doch erklären die genannten

Autoren dies auffälligerweise nicht nur mit der blutdrucksteigernden, sondern auch mit einer gefässerweiternden Wirkung des Mittels. Vielleicht handelt es sich hierbei auch um eine örtliche Reizwirkung.

Am wenigsten klar liegen die Verhältnisse bei den gebräuchlichsten Mydriacis und Mioticis und zwar deshalb, weil hier im Vergleich zu den wahrscheinlich sehr geringen vasomotorischen Einflüssen die Verbreiterung resp. Verschmälerung der Iris und die dadurch bedingte Veränderung der Resorptionsfläche bestimmend auf das Resultat wirkt.

Bezüglich der Wirkung des Atropins gehen die Angaben noch ganz auseinander. Denn während z. B. Adamuek (4) eine Verlangsamung der Kammerwasserabsonderung bei offenem Abfluss und Stocker (301) sowie Pflueger (243) eine geringe Druckherabsetzung am geschlossenen Auge beobachtet haben wollen, geben Hoeltzke (126) und Graser (79) eine mässige Zunahme des Augendrucks an, und nach Bellarminoff (19) soll meist überhaupt keine Wirkung auftreten.

Eserin und Pilokarpin scheinen zuerst den Augendruck für ganz kurze Zeit zu erhöhen, nachher längerdauernd herabzusetzen (Hoeltzke [126], Graser [79], Stocker [301], Groenholm [84]). Der letztgenannte Autor hat in sehr sorgfältigen und mühevollen Untersuchungen mittelst des Filtrationsmanometers (den einzigen Untersuchungen, die in dieser Frage ein Urteil über die wirkliche Veränderung der Absonderungsmenge gestatten) nachgewiesen, dass nicht nur die Sekretionsgeschwindigkeit nach Eserin abnimmt, sondern auch die Blutfülle im Auge eine geringere wird. Wenn hiermit in Widerspruch zu stehen scheint, dass Schoeler und Uhthoff (283), Tornabene (310), Angelucci (7) und Verf. (341) nach Eserin- und Pilokarpininstallationen eine vermehrte Fluoresceinausscheidung ins Kammerwasser und auch erhöhten Eiweissgehalt desselben beobachten konnten, so mag das vielleicht mit einer geringen lokal reizenden Wirkung der genannten Stoffe zu erklären sein.

Auffälligerweise ist die Wirkung des Pilokarpins auf die Absonderungsgeschwindigkeit nach intravenöser Einverleibung bisher noch nicht untersucht worden. Ich möchte deshalb bemerken, dass ich in einer Reihe von Versuchen im Gegensatz zu der lokalen Wirkung des Mittels hierbei keine Änderung des Eiweissgehaltes im Kammerwasser habe nachweisen können.

Endlich ist es in Hinblick auf die Analogie zur Lymphbildung noch von besonderem Interesse, die Wirkung der sog. Lymphagoga auf die intraokulare Absonderung kennen zu lernen. Die hierüber vorliegenden Angaben sind allerdings nur sehr spärliche. Von den Lymphagogis erster Ordnung (Krebsmuskel-Extrakt etc.) erwähnt Asher (12/13) ausdrücklich, dass sie auf die Qualität des Kammerwassers keinen Einfluss haben. Das erscheint auch fast selbstverständlich, nachdem die lymphtreibende Wirkung dieser Substanzen auf eine lokale Wirkung auf die Leber zurückgeführt werden konnte. Über die Wirkung der Lymphagoga zweiter Ordnung liegen noch keine bestimmten Angaben vor, doch ist es an sich sehr unwahrscheinlich, dass hier eine andere als höchstens eine wasseranziehende und dadurch vielleicht in geringem Maasse reizende Wirkung besteht, da ja das Kammerwasser, wenn überhaupt, eher mit der Blutlymphe, als mit der Gewebelymphe verglichen werden kann. Es ist demgegenüber auffallend, dass Szulowski (306) beobachtet haben will, dass die Kammerwassersekretion auf die Lymphagoga beider Gruppen ganz ebenso wie die Lymphproduktion reagiere¹⁾. Da mir die polnisch geschriebene Publikation nur im Referate zugänglich gewesen ist, kann ich jedoch in eine Diskussion derselben nicht eintreten.

¹⁾ Eine ähnliche ganz kurze Bemerkung findet sich auch bei Angelucci (7).

Wie wichtig gerade in diesem Punkte die Möglichkeit einer genauen Bestimmung der Absonderungsgeschwindigkeit wäre, braucht kaum nochmals ausdrücklich betont zu werden.

Wir können also das über die medikamentöse Beeinflussung des Flüssigkeitswechsels Gesagte dahin zusammenfassen, dass bei einer Reihe von Mitteln die Abhängigkeit ihrer Wirkung auf die intraokulare Absonderung von derjenigen auf die Augengefäße zweifellos erwiesen ist, dass aber auch bei den übrigen keine einzige Tatsache sichergestellt ist, die sich nicht in gleicher Weise erklären liesse. Das heisst mit anderen Worten: Arzneistoffe, die den intraokularen Absonderungsvorgang nicht auf dem Umwege über die Gefäße, sondern direkt beeinflussen, kennen wir zurzeit noch nicht.

Werfen wir zum Schlusse noch einmal einen Blick auf die gesamten in diesem Abschnitte geschilderten Erscheinungen zurück, so müssen wir sagen, dass sich sowohl bei den Absonderungs- wie bei den Resorptionsprozessen im Auge die Abhängigkeit von den dabei in Betracht kommenden Druckkräften in einem so weitgehenden Maasse hat nachweisen lassen, wie dies bei den Untersuchungen über die Lymphbildung und die Harnwasserproduktion oder denjenigen über die Resorption in serösen Höhlen und im Bindegewebe auch nicht entfernt bisher möglich gewesen ist. Hierin liegt ja gerade der besondere Vorzug, den das Studium dieser Vorgänge am Auge bietet. Aus diesem Umstande erklärt es sich aber auch, dass neuerdings, wo selbst bezüglich des Problems der Lymphbildung sich in einem gewissen, vielleicht etwas zu weitgehenden Gegensatze zu den Heidenhainschen Anschauungen wieder die Tendenz rein physikalisch-chemischer Erklärungsversuche geltend macht, erst recht auch für die Flüssigkeitsproduktion im Auge die reine Filtrationshypothese wieder in den Vordergrund getreten ist. Man vergleiche nur die Ausführungen Lebers über diesen Gegenstand aus dem Jahre 1894 und 1903! Ich hoffe aber, dass es mir gelungen sein wird, im vorangehenden gezeigt zu haben, dass es selbst bei dem physikalisch scheinbar so gut zu übersehenden intraokularen Absonderungsprozesse Punkte gibt, wo wir mit der rein mechanischen Erklärung nicht mehr auskommen. Das ist, um nur noch einmal das Wesentlichste herauszugreifen, erstlich die osmotische Differenz der Augenflüssigkeiten gegenüber dem Serum, vor allem aber die Eigentümlichkeit des Absonderungsorgans in seinem Verhalten dem Fluorescein gegenüber.

Wir stossen also hier im wesentlichen auf dieselben Grenzen, wie sie sich bei allen derartigen Untersuchungen über Absonderungsprozesse im lebenden Organismus bisher ergeben haben. Ja, ich möchte noch weiter gehen und sagen, dass wir fürs erste auch wohl nicht sobald über diese Grenzen werden hinauskommen können. Denn ich glaube — und es wird

dies wohl auch die Ansicht eines grossen Theils der Physiologen sein —, dass wir in allen diesen Problemen mit der Fragestellung: ob physikalisch erklärbarer Vorgang, ob vitale Zellthätigkeit? fürs erste nicht mehr viel weiter kommen werden. Das, was mit den hier in Betracht kommenden Untersuchungsmethoden erreicht werden konnte, scheint im wesentlichen erreicht zu sein, und es müssten erst die Stoffwechselvorgänge in der Einzelzelle in physikalisch-chemischer Hinsicht unserem Verständnis **zugänglicher sein**, ehe wir weitere Fortschritte in der **Erkenntnis vom Wesen** so komplizierter und von so vielen einzelnen **Faktoren abhängiger** Absonderungsprozesse erwarten dürfen.

Wie weit in den deshalb zurzeit im Mittelpunkte des Interesses stehenden **Fragen des Zellstoffwechsels** gerade auch wieder Untersuchungen an den **brechenden Medien** des Auges dazu berufen sind, unsere Kenntnisse zu erweitern und neue Gesichtspunkte zu liefern, wird im Verlaufe des nächsten Abschnittes Gelegenheit sein, des näheren zu besprechen.

III. Die Beziehungen der Ernährungsverhältnisse der durchsichtigen Gewebe des Auges zum Stoffwechsel der Gewebe im allgemeinen.

Für die vollkommene Durchsichtigkeit der brechenden Medien des Auges (Hornhaut, Linse und Glaskörper) stellt ihre Gefässlosigkeit eine *conditio sine qua non* dar. Durch diesen Mangel an Gefässen nehmen sie bezüglich ihrer Ernährung eine Sonderstellung unter den Geweben ein, doch besteht hier im Grunde kein prinzipieller, sondern nur ein gradueller Unterschied (Leber [180]). Denn auch in den gefässhaltigen Geweben befinden sich die einzelnen Parenchymzellen in mehr oder minder grosser Entfernung von den Gefässen, und es wird ihre Ernährung durch eine dazwischengeschaltete Flüssigkeit vermittelt. Während jedoch dort diese Flüssigkeit, die sog. „Blutlymphe“, d. h. die Lymphe so, wie sie aus den Gefässen in die Gewebe tritt, sich der Untersuchung entzieht, sind die Ernährungsflüssigkeiten des Auges jederzeit, sei es unter normalen oder abnormen Bedingungen, der Analyse leicht zugänglich und wir haben somit den grossen Vorteil für die Untersuchung, dass wir die Stoffe, welche den genannten Geweben des Auges zur Ernährung geboten werden, in ganz anderem Maasse überblicken können, als bei den gefässhaltigen Organen.

Aber noch einen zweiten ganz besonderen Vorzug bieten die durchsichtigen Organe (Hornhaut und Linse) für das Studium der Stoffwechselvorgänge. Da sie nämlich im lebenden Organismus ihre Nahrungsstoffe wesentlich oder ganz allein aus den sie umgebenden Augenflüssigkeiten entnehmen und deshalb auch im isolierten Zustande in indifferenten Flüssig-

keiten längere Zeit unter fast normalen Lebensbedingungen erhalten werden können, so sind wir imstande, an ihnen zwei der für die Kenntnis der Ernährungsvorgänge wichtigsten Fragen sowohl am lebenden Tier als auch am isolierten Organ experimentell zu untersuchen. Das sind einmal die Permeabilitätsverhältnisse gegenüber gelösten, in den umgebenden Flüssigkeiten vorhandenen Substanzen, zweitens die Erscheinungen der Affinität zu bestimmten Stoffen der Nährflüssigkeiten.

Wir vermögen also hier an komplizierten Geweben, ja richtiger an ganzen Organen, Vorgänge zu untersuchen, deren Studium sich sonst wesentlich auf die Untersuchungen an Einzelzellen (Blutzellen z. B.) hat beschränken müssen. Darin scheint mir das besondere Interesse zu liegen, welches der Stoffwechsel der durchsichtigen Organe des Auges in Hinblick auf den der Gewebe im allgemeinen verdient. Hinzu kommt natürlich noch, dass infolge der Durchsichtigkeit des Auges Vorgänge hier *in vivo* direkt beobachtet werden können, die sich sonst im Körper unseren Blicken entziehen. Es sind also, um es noch einmal zu wiederholen, weniger prinzipielle Abweichungen, als besonders günstige Untersuchungsbedingungen, wodurch die Ernährung der genannten Teile sich auszeichnet.

1. Die Stoffwechselvorgänge an der Hornhaut.

Die eben in den einleitenden Bemerkungen geschilderten besonderen Ernährungsbedingungen scheinen für die Hornhaut auf den ersten Blick nicht zuzutreffen; denn der Hornhaut kommt ein, wenn auch nur eine schmale Zone einnehmendes Randschlingennetz von Gefäßen zu. Von der Ernährung durch diese Gefäße scheint jedoch die Hornhaut in hohem Maße unabhängig zu sein, denn die zirkuläre Durchtrennung derselben hat auf sie keinen merklichen Einfluss und auch nach dem Tode erhält sie sich, besonders wenn sie vor Verdunstung geschützt wird, längere Zeit unverändert. Trotzdem wäre es irrig, jede Ernährung durch die Randgefäße leugnen zu wollen, nur können wir zurzeit noch nicht entscheiden, in welchem Verhältnis diese zu der Ernährung durch das Kammerwasser steht. Kennen wir doch bisher noch keinen Stoff, der aus der Blutbahn nur in die Cornea und nicht in das Kammerwasser übertritt, ja nicht einmal einen, bei dem ein früherer Eintritt in erstere sich mit Sicherheit nachweisen lässt.

Gruber (85) hat zwar angegeben, dass nach Einspritzung von Ferrocyankalium in die Blutbahn kleine, künstlich erzeugte Eisenrostflecke in der Hornhaut sich bereits zu einer Zeit blau färben, wo das Kammerwasser noch keine Berlinerblaureaktion gibt. Leber und Sachnowski (180) fanden indessen Jodkalium bei innerlicher Darreichung eher früher, niemals aber später im Kammerwasser als in der Cornea. Allerdings gab dabei zu Beginn des Auftretens in der Hornhaut das Endothel noch keine Reaktion, sondern nur die Grundsubstanz, was für eine Herkunft dieses Jodkaliums aus den Randgefäßen zu sprechen scheint. Auch die Fibrinbildung im Parenchym der Cornea bei Hornhautentzündungen sowie die Durchtränkung mit einem Derivat

des Blutfarbstoffs bei subconjunktivalen Blutergüssen sind zugunsten einer Ernährung durch die Randgefäße verwertet worden (Leber [173]).

Wichtig für die vorliegende Frage ist besonders, dass Gruber (86) auf Grund hydrodynamischer Erwägungen zu dem Schlusse gelangt ist, dass, wenn nicht ein Abfluss der Hornhautflüssigkeit nach dem Kammerwasser zu erfolgt — was, wie wir gleich sehen werden, ausgeschlossen ist — eigentliche Flüssigkeitsströme, d. h. Filtrationsströme, von den Randgefäßen aus überhaupt nur in die äusserste Peripherie der Hornhaut vordringen können. Die Hornhautmitte dagegen würde von solchen Strömen nicht berührt werden können, und zwar gleichviel, ob wir uns die Hornhaut als eine homogene Masse oder als mit einem feinen Netz von Saftkanälchen durchzogen denken.

Bei dieser Gelegenheit möge die Frage der Saftkanälchen der Cornea gleich eine kurze Erwähnung finden. Die Annahme eines feinen, die Ernährung vermittelnden Kanalsystems geht bekanntlich auf die mit der Versilberungsmethode erzielten sog. positiven und negativen Imprägnationsbilder (v. Recklinghausen [248/9]) zurück, indem durch letztere weitere Lückensysteme kenntlich gemacht sein sollten, als durch erstere. Nach Leber (169) ist dies jedoch nicht der Fall, wenn man sich zur Darstellung negativer Imprägnationsbilder der Methode der aufeinanderfolgenden Behandlung der Hornhaut mit zwei einen Niederschlag gebenden Lösungen bedient (z. B. Ferricyankalium und Ferrosulfat). Dann sollen die so zur Anschauung kommenden Lücken nicht umfangreicher sein, wie die mit den positiven Imprägnationsmethoden dargestellten fixen Hornhautzellen. Auch die Möglichkeit, durch Einstichinjektionen (Terpentinöl — Leber [168] und Asphaltchloroform — Gutmann [91]) die sog. Saftkanälchen zu injizieren, soll nach demselben Autor (180) kein Beweis für das Vorhandensein von Zwischenräumen zwischen Zellen und Hornhautgrundsubstanz sein. Von der Annahme selbständiger Wandungen dieser Kanäle war er bereits früher schon abgekommen. Endlich soll auch das grosse Quellungsvermögen der Hornhautgrundsubstanz in Widerspruch zu der Annahme von flüssigkeitshaltigen Hohlräumen zwischen den einzelnen Lamellen stehen.

Es ist demnach in hohem Maasse wahrscheinlich, dass die Hornhaut, auch soweit sie ihre Nährstoffe aus dem Randschlingennetz bezieht, Wasser und gelöste Substanzen grösstenteils auf dem Wege der Diffusion zugeführt erhält, und es steht daher die Ernährung durch die Randgefäße in keinem wesentlichen Gegensatze zu der durch das Kammerwasser.

Auch für das Kammerwasser hat man freilich früher eine Durchsetzung der Cornea auf dem Wege eigentlicher Flüssigkeitsströme angenommen. Diese Vorstellung, die in letzter Instanz bis auf die Annahme von Hornhautporen durch Steno zurückgeht und in Form des sog. „Tröpfchenversuches“ (Auspressung von Flüssigkeitströpfchen durch die Cornea bei Druck auf das Auge — Leeuwenhoek, Janin) lange Zeit eine wesentliche Rolle gespielt hat, ist bekanntlich durch die Leberschen Untersuchungen (170) endgültig widerlegt worden. Denn in Übereinstimmung mit Martini (203) und His (125) konnte Leber zeigen, dass am lebenden oder am frisch toten Auge bei Fingerdruck gar keine und bei Einführung eines Manometers nur bei ganz abnorm

hohen Drucken (über 200 mm Hg) eben eine Spur von Flüssigkeit auf der Hornhautvorderfläche ausgepresst wird, dass dagegen das Phänomen so, wie es von den früheren Untersuchern geschildert worden war, nur am kadaverös veränderten Auge zur Beobachtung gelangt, also ein Leichenphänomen darstellt.

Durch den berühmt gewordenen Versuch, dass nach Abkratzung des Endothels der Descemetschen Membran in Form von bestimmten Figuren an der frischen Hornhaut bei Filtration von der hinteren Fläche aus ganz entsprechende Figuren in Gestalt feinsten Flüssigkeitströpfchen auf der Vorderfläche sichtbar werden, hat Leber den Beweis erbracht, dass es das Vorhandensein des Endothels ist, welches die Filtration von Kammerwasser in die Hornhaut hinein verhindert. Der Grundsubstanz der Descemetschen Membran an sich kommt eine entsprechende Wirkung nicht zu. Denn diese ist, sobald sie vom Endothel befreit ist, filtrationsfähig und die Annahme Kisters (155), dass es sich dabei um künstliche bei der Versuchsmethodik nicht zu umgehende feinste Einrisse handelt, ist nach Leber (180) nicht stichhaltig.

Jedenfalls steht also fest, dass die intakte Cornea in toto für Drucke, wie sie im Innern des Auges herrschen können, als vollständig filtrationsunfähig zu betrachten ist.

Damit erledigt sich auch von selbst die aus früherer Zeit (Lehmann [184], v. Ammon [6]), stammende Hypothese, dass die Hornhaut nur dadurch ihre Durchsichtigkeit bewahre, dass sie dauernd von Kammerwasser durchsetzt werde. Im Gegenteil bildet gerade der Schutz vor dem Eindringen von Kammerwasser durch das Endothel der Descemetschen Membran für die Erhaltung der Durchsichtigkeit der Hornhautgrundsubstanz im Leben die Grundbedingung. Denn wie Leber gezeigt hat, trübt sich die Cornea auch am lebenden Tier an den Stellen, wo man mit einem feinen in die vordere Kammer eingeführten Häkchen das Endothel abschabt. Übrigens hatte schon Coccius (39) gezeigt, dass nach Lufteinblasen in die vordere Kammer die Hornhaut ihre Durchsichtigkeit bewahrt, dass also diese Eigenschaft von dem Kontakt mit dem Kammerwasser in hohem Masse unabhängig ist. Auch bleibt ja bekanntlich die ausgeschnittene Hornhaut bei langsamem Trocknen ziemlich klar.

Wir können also sagen, dass das Ernährungsbedürfnis der Hornhaut im wesentlichen durch Vorgänge gedeckt wird, die auf molekularen Kräften beruhen. Eigentliche Flüssigkeitsströme in der Hornhaut gibt es nicht.

Hiermit steht auch in guter Übereinstimmung die Tatsache, dass Flüssigkeitsbewegungen in der Hornhaut sich bisher nicht haben sichtbar machen lassen. Pflueger (241) glaubte zwar, dass ihm dies gelungen sei, indem er beobachtet zu haben meinte, dass von einer kleinen, dem Hornhautrande parallelen Ritzwunde aus Fluorescein sich sektorenförmig nach dem Hornhautzentrum zu verbreite, doch ist von Ehrenthal (63), Gifford (72) und Leber (180) in übereinstimmender Weise mitgeteilt worden, dass dies nicht

der Fall ist, dass sich vielmehr das Fluorescein nach allen Richtungen hin gleichmässig schnell durch Diffusion verbreitet. Ich kann das gleiche aus eigener Anschauung bestätigen, sowie hinzufügen, dass nicht einmal bei Erzeugung künstlicher Hyperämie eine Beschleunigung des geschilderten Vorganges zu beobachten ist, was selbstverständlich erscheint, wenn es sich eben um einen reinen Diffusionsprozess handelt.

Damit steht nicht in Widerspruch, dass Roemer (260) nach Anwendung künstlicher Reize einen vermehrten Eintritt von Antikörpern (speziell Agglutininen) in die Hornhaut hat nachweisen können, da die Gefässwand für diese schwer diffusen Substanzen bei der Hyperämie in erhöhtem Masse durchgängig wird, übrigens auch der Gehalt des Kammerwassers an ihnen erst durch derartige Eingriffe ein reichlicher wird.

Es sind also die molekularen Vorgänge, denen wir bei der Ernährung der Hornhaut die Hauptaufmerksamkeit zu widmen haben, und zwar handelt es sich hier um zweierlei Prozesse, nämlich um Imbibition und um Diffusion.

Dass die Imbibition bei der Hornhauternährung eine so wesentliche Rolle spielt, hat seine Ursache in der eigentümlichen Beschaffenheit der Hornhautgrundsubstanz. Diese, die schon im normalen Zustande fast 80% Wasser enthält, und zwar z. T. nicht in chemisch gebundenem, sondern in physikalisch absorbiertem Zustande — etwa 16% sind mittelst der Buchner-Presse bei 50–300 Atm. Druck auszupressen (Leber [180]) — hat nämlich die Fähigkeit, in Flüssigkeiten enorm zu quellen¹⁾. In Aqua destillata kann ihr Wassergehalt dabei bis auf 96%, ihre Dicke bis auf das Achtfache und das Gewicht um das Fünffache zunehmen (His, Leber). In isotonischen Lösungen, z. B. in Humor aqueus, ist das Verhalten kein wesentlich anderes. Aber auch in hypertonischen Lösungen bis herauf zu 10% igen NaCl-Lösungen (Schweigger-Seidel [288]) vermag das Hornhautparenchym noch zu quellen. Es handelt sich also nicht um osmotische Vorgänge, sondern um die Erscheinung der molekularen Imbibition, wie sie beim quellenden Leim statthat. Hiermit stimmt auch überein, dass nach Koster (155) schon die Ausübung eines relativ geringen Druckes die Quellung zu verhindern, resp. sehr einzuschränken vermag. Ebenso gibt die gequollene Hornhaut bereits bei sehr leichter Kompression wieder viel Wasser ab²⁾.

Da also einerseits die Hornhautgrundsubstanz ihrer physikalischen Beschaffenheit nach die Eigenschaft hat, mit grosser Begierde sich mit jeder sie umgebenden Flüssigkeit zu sättigen, da aber andererseits eine solche Quellung und die damit Hand in Hand gehende Trübung unter normalen Be-

¹⁾ Die Hornhautgrundsubstanz besteht nach Mörner (215) überwiegend (zu 4/5 etwa) aus Kollagen.

²⁾ Hierin liegt zwar ein Gegensatz zu den Befunden an quellendem Leim. Andere Kolloide, wie Agar-Agar, zeigen aber nach Bütschli (34a) ganz die gleiche Eigentümlichkeit wie die Hornhautgrundsubstanz, dass schon bei leichtem Druck viel Quellungswasser austritt.

dingungen nicht statthat, so müssen irgendwelche Einrichtungen vorhanden sein, welche die Flüssigkeitsaufnahme normalerweise verhindern oder wenigstens in engen Grenzen halten. Die entsprechende Schutzeinrichtung haben wir, wie aus den bereits vorhin zitierten Leberschen Versuchen hervorgeht, allein oder der Hauptsache nach im Endothel der Descemetschen Membran zu erblicken. Denn da die Hornhaut bei intaktem Endothel weder im Leben noch auch im frisch toten Zustande durch Aufnahme von Kammerwasser sich trübt, eine solche Trübung und Quellung aber selbst am lebenden Auge auftritt, sobald das Endothel mit einem feinen Häkchen abgeschabt wird (s. o.), so muss das Vorhandensein des Endothels das Haupthindernis für eine zu starke Flüssigkeitsaufnahme darstellen. Wenigstens kann m. E. der Druck, unter dem die Hornhaut steht (Koster [155]), demgegenüber nur von ganz untergeordneter Bedeutung sein; denn der Druck ändert sich nicht in dem eben zitierten Versuch, während die Hornhaut infolge der Endothelabschabung quillt, und andererseits sinkt der Druck im Momente des Todes stark, und die Hornhaut quillt hierbei während längerer Zeit trotzdem nicht.

Dass hingegen der Druck eine unterstützende, wenn auch nur geringe Rolle spielen mag, lässt sich nicht mit Sicherheit bestreiten. So könnten z. B. hierfür die Ulrichschen Versuche (324) angeführt werden, bei denen vollständig intakte frische Ochsenhornhäute bei Aufbewahrung in einer feuchten Kammer eine mässige Quellung zeigten, wenn ihre Höhlung mit Kammerwasser gefüllt wurde. Die wesentliche Schutzwirkung schreibt aber auch Ulrich dem Endothel zu, denn die Quellung war bei der gleichen Versuchsanordnung eine unvergleichlich stärkere, wenn vorher das Endothel abgezogen worden war.

Noch unentschieden muss es bleiben — und auf die Schwierigkeit, die sich in diesem Punkte der Deutung des Phänomens entgegenstellt, hat auch bereits Leber in seiner ersten Publikation (170) aufmerksam gemacht —, ob diese Leistung des Endothels streng genommen als eine vitale zu betrachten ist. Denn wenn man die Augen eines frisch getöteten Tieres genügend vor Verdunstung schützt, so bewahrt die Hornhaut ihre Durchsichtigkeit bis zu 24 Stunden und länger (Bullot et Lor [33]). Nach den Versuchen von Ewald (66) scheint sogar nicht einmal der Schutz vor Verdunstung hierzu absolut erforderlich zu sein. Ob die Endothelzellen während so langer Zeit als überlebend anzusehen sind, oder ob stärkere kadaveröse Veränderungen zum Erlöschen ihrer schützenden Eigenschaft erforderlich sind, diese also weniger auf vitale als auf gröbere physikalische Eigenschaften zurückzuführen ist, muss vorderhand noch als eine offene Frage betrachtet werden.

Ich kann in dieser Richtung die allerdings auch nicht viel zur Klärung beitragende Beobachtung beisteuern, dass bei stundenlanger Durchspülung frisch toter Tiere mit physiologischer Kochsalzlösung von der Aorta aus die Hornhaut zu einer Zeit, wo schon mächtiges allgemeines Anasarca aufgetreten ist, also alle Gefässendothelien längst versagt haben, noch keine Spur von Quellung aufweist.

Viel wichtiger ist es jedoch, dass uns unter Berücksichtigung des Quellungsvermögens der Hornhautgrundsubstanz die Schutzwirkung des Endothels selbst und zwar in prinzipieller Hinsicht, in ganz anderem Lichte erscheinen muss, als vorher auf Grund der Filtrationsversuche allein. Denn da das Hornhautparenchym Wasser anziehen wird, ganz gleich ob es in Form eines Stromes eintritt oder ob es bloss in Kontakt mit ihm gerät, da aber weiter wie Ulrich (324) mit Recht betont, in der Annahme eines Diffusionsvorganges durch eine Membran implicite die Voraussetzung enthalten ist, dass die Membran selbst sich mit dem Lösungsmittel zu imbibieren vermag, so müsste, um die Quellung der Grundsubstanz hintanzuhalten, das Endothel nicht nur Filtrationsströmen den Durchtritt zu weigern, sondern auch den molekularen Wasserdurchtritt auf dem Wege der Diffusion zu hindern oder wesentlich einzuschränken vermögen.

Man wende gegen diese Auffassung nicht ein, dass unter normalen Umständen wahrscheinlich gar keine Diffusion durch die Descemet'sche Membran vorkomme, weil Konzentrationsdifferenzen zwischen Hornhautflüssigkeit und Kammerwasser niemals in erheblichem Grade vorhanden seien. Denn es handelt sich für die vorliegende Frage gar nicht darum, ob osmotische Prozesse normaliter wirklich stattfinden, sondern nur darum, ob die die Hornhautgrundsubstanz vom Kammerwasser trennende Membran die Fähigkeit zur Diffusion und somit auch die Eigenschaft, sich mit dem Lösungsmittel zu imbibieren, hat.

Es ist deshalb die Kenntnis der Diffusionsvorgänge an der Hornhaut und speziell das Verhalten der Epithelien ihnen gegenüber für die Frage des Stoffaustausches in der Cornea von grösster Bedeutung, und gerade ihnen ist auch in letzter Zeit besondere Aufmerksamkeit gewidmet worden. Denn wenn es sich ergeben sollte, dass gelöste Substanzen bei erhaltenem und entferntem Endothel in gleicher Menge durch die Cornea diffundieren, so würden wir zu der seltsamen Annahme gedrängt werden, dass das Endothel wohl den gelösten Substanzen, nicht aber entsprechend dem Wasser den Durchtritt gestatte, eine Annahme, die allen physikalischen Vorstellungen von der Osmose zuwiderlaufen würde. Denn allenfalls wäre noch eine Orientierung dieser Vorgänge nach einer Richtung hin denkbar, in der Weise, wie sie z. B. von O. Cohnheim (41) für das Darmepithel nachgewiesen worden ist. Da aber gelöste Substanzen, um dies gleich vorauszunehmen, sowohl aus dem Kammerwasser ins Hornhautparenchym hinein als auch in umgekehrter Richtung diffundieren können, würde die Annahme einer relativ stärkeren Impermeabilität des Endothels für die Wassermoleküle zu einer physikalischen Unmöglichkeit führen. Denn wir kennen wohl Membranen, die den Molekülen der gelösten Substanzen schwerer den Durchtritt gestatten als den Wassermolekülen, ein umgekehrtes Verhalten aber ist, uns nicht nur bisher unbekannt, sondern widerspräche direkt unseren theoretischen Vorstellungen von der Osmose.

Es sei aber gleich hervorgehoben, dass uns die Tatsachen nicht in derartige Widersprüche mit unseren physikalischen Ansichten verwickeln. Denn das gesamte Resultat der Diffusionsversuche an der Cornea lässt sich dahin zusammenfassen, dass auch dem Eintritt der gelösten Krystalloide durch das Hornhautepithel und Endothel ein erheblicher Widerstand entgegengesetzt wird.

Versuche über die Diffusion gelöster Substanzen durch die Hornhaut hindurch sind schon in relativ früher Zeit angestellt worden, besonders in Hinblick auf die Wirkung der Mydriaca und Miotica. So hat bereits im Jahre 1853 de Ruiter (266) auf Donders Anregung hin für das schwefelsaure Atropin den Nachweis erbracht, dass es bei Instillationen in den Conjunktivalsack in das Kammerwasser eindringt (dieses wirkt bei einem anderen Tier wieder pupillenerweiternd), und Wysotzky (351) hat gezeigt, dass es sich dabei wirklich um einen Diffusionsvorgang durch die Hornhaut handelt, da der Versuch auch gelingt, wenn man die Atropinlösung nicht mit dem ganzen Bindehautsack, sondern nur mit der Cornea in Berührung bringt. Die gleichen Erscheinungen wurden auch bezüglich des Eserins beobachtet (Ruete [265], Wysotzky [351], Kisielow [136], Lilienfeld [193]). Von sonstigen Substanzen hat man sich besonders des Jodkaliums und Ferrocyankaliums bedient, da sie mittelst Farbenreaktion leicht nachzuweisen sind, sowie des an sich schon durch seine intensive Farbe sehr geeigneten Fluoresceins. Die zur annähernd quantitativen Bestimmung dieser Stoffe im Kammerwasser dienende Methode des kolorimetrischen Vergleiches mit Lösungen bekannten Farbstoffgehaltes ist besonders von Bellarminoff (19) sehr exakt ausgebildet worden.

Es kann davon Abstand genommen werden die Ergebnisse der verschiedenen Untersucher (Gosselin [77], Tichomiroff [307], Lilienfeld [193], Leber und Kruekow [183] und Bellarminoff [19]) alle einzeln aufzuführen, weil das Gesamtergebnis ein ziemlich eindeutiges ist, oder wenigstens die vorliegenden Differenzen sich in befriedigender Weise erklären lassen.

Es hat sich ergeben, dass alle diese Substanzen von der Vorderfläche aus sehr viel leichter durch die Cornea ins Kammerwasser diffundieren, wenn das Epithel auch nur partiell entfernt, als wenn es intakt ist. In letzterem Falle ist sogar die Diffusion eine so geringe, dass, zumal am lebenden Auge, wo durch den Flüssigkeitswechsel in der vorderen Kammer eine noch ausgiebigere Verdünnung stattfindet, der Nachweis der diffundierten Substanz bisweilen misslingt (Lilienfeld). Aus dem gleichen Grunde fanden die meisten Autoren (mit Ausnahme von Bellarminoff) die Diffusion am toten Auge mit vollständig intaktem Epithel stärker als am lebenden. Es liegt hier also keine prinzipielle Differenz, sondern nur eine Änderung in den Fortschaffungsbedingungen vor (Leber und Kruekow).

Wenn demgegenüber auch am intakten lebenden Auge einige Untersucher eine relativ sehr erhebliche Diffusion der genannten Stoffe beobachten konnten, so ist meines Erachtens die Ursache hierfür darin gegeben, dass zu konzentrierte Lösungen angewendet wurden, welche an sich das Hornhautepithel schädigten (Gosselin: 20%ige Jodkaliumlösungen, Bellarminoff: gesättigte Fluoresceinlösung in 2% Soda).

Andererseits wäre es aber auch irrig, nun etwa annehmen zu wollen, dass durch das normale Epithel die Diffusion ganz gehindert würde. Denn es kann nach einer grossen Zahl von Versuchen gar kein Zweifel darüber bestehen, dass Ferrocyankalium und Fluorescein auch aus schwachen Lösungen,

welche das Epithel nicht angreifen, in geringer Menge ins Kammerwasser eindringen, ebenso wie es vorhin vom Atropin und Eserin erwähnt wurde. Nur besteht eben ein starker quantitativer Unterschied zwischen der Hornhaut mit und ohne Epithel.

In entsprechender Weise finden wohl auch die Beobachtungen Bellarninoffs, dass der sog. „Diffusionskoeffizient“ der Hornhaut bei Sympathicusdurchschneidung und Trigeminusreizung ab- und bei Sympathicusreizung oder bei Cocain-einträufelung zunimmt, ihre Erklärung. Denn es werden bei diesen Eingriffen durch Erweiterung und Verengung der Gefässe, sowie durch die davon abhängende Beschleunigung, resp. Verlangsamung des Flüssigkeitswechsels die Abfuhrbedingungen das eine Mal erleichtert, das andere Mal erschwert und beim Cocain kommt noch dessen schädigende Wirkung auf das Hornhautepithel hinzu.

Besonders anschaulich zeigen den Einfluss des Epithels und Endothels auf die Diffusion die Versuche mit Fluorescein. Denn es gelingt mit diesem Farbstoff, Defekte des Hornhautepithels sehr schön sichtbar zu machen, da das freiliegende Hornhautparenchym sich an diesen Stellen sofort intensiv grün färbt. Die Erklärung hierfür liegt auf der Hand. Dagegen bereitet der Deutung erhebliche Schwierigkeiten die von E. v. Hippel (123) gemachte Entdeckung, dass sich auch Endotheldefekte nach Einträufelung von Fluoresceinlösung in den Conjunktivalsack als grün gefärbte Stellen markieren. Da dies nämlich bei experimentell erzeugten Endotheldefekten am Kaninchenauge bereits zu einer Zeit erfolgt, wo es noch nicht zur Hornhautquellung an den entsprechenden Stellen gekommen ist, und da ferner die Färbung weniger deutlich ausfällt, wenn man das Fluorescein in die Blutbahn einführt (obwohl hierbei das Kammerwasser eine stärkere Färbung annimmt als bei Instillation), so ist es fast mit Sicherheit auszuschliessen, dass die Sichtbarmachung der Endotheldefekte auf einer lokalen Veränderung des Hornhautgewebes oder auf einer Diffusion von hinten, vom Kammerwasser aus beruht. Vielmehr bleibt nach Leber (180) als einzig denkbare Erklärung die Annahme übrig, dass dort, wo das Endothel fehlt, infolge intensiveren Diffusionsverkehrs gegen den Humor aqueus hin das Fluorescein auch in kontinuierlicherer Weise in die Hornhaut hinein zu diffundieren vermag, während im übrigen Bereich derselben mit zunehmender Sättigung der einzelnen Hornhautschichten die Diffusion allmählich abnimmt. Wirklich erklärt ist hiermit aber, wie Leber selbst betont, die seltsame Erscheinung noch keineswegs.

Wegen seines besonderen Interesses sei, obwohl eigentlich nicht streng hierher gehörend, noch das von Bullot et Lor (33, 34) neuerdings ermittelte Abhängigkeitsverhältnis des Hornhautendothels vom Sauerstoff erwähnt, sowie die eigentümliche Beziehung, die hierbei das Endothel zum Epithel zeigt. Die genannten Autoren fanden nämlich, wenn sie frisch enukleierte Kaninchenaugen in die Bauchhöhle eines anderen Kaninchens oder in eine feuchte Kammer brachten, deren Luft zu $\frac{6}{7}$ durch Wasserstoff ersetzt war, dass dann das Endothel der Descemetischen Membran alsbald einer Nekrose verfiel, und die Hornhaut durch Aufnahme von Kammerwasser aufquoll und sich trübte. Entfernten sie jedoch vorher das Hornhautepithel an den Augen, so blieb die Hornhaut klar und behielt ihre normale Dicke. Die Beziehung des Hornhautepithels zum Endothel war dabei eine so genau lokalisierte, dass bei teilweiser Entfernung des Epithels nur die von ihm befreiten Stellen klar blieben, während der Rest sich trübte.

Nach Bullot ist dieses Verhalten nur so zu erklären, dass das Endothel zu seiner Erhaltung des Sauerstoffes bedarf, dass aber bei zu erheblichem Sauerstoffmangel in der umgebenden Luft das Epithel denselben bereits in so hohem Masse

absorbiert, dass zum Endothel nichts mehr gelangen kann. Es liegt also wohl nur ein starkes Absorptionsvermögen, aber keine eigentliche Impermeabilität des Epithels für Sauerstoff vor. Denn in gewöhnlicher atmosphärischer Luft bleibt das Endothel des ausgeschnittenen Auges auch bei unversehrttem Epithel längere Zeit erhalten und die Cornea bis zu 24 Stunden klar.

Die Diffusion derartiger gelöster Substanzen durch die ganze Dicke der Cornea, wie wir sie eben geschildert haben (Jodkalium, Ferrocyankalium, Fluorescein etc.), die übrigens ebensogut vom Kammerwasser aus, d. h. in der Richtung von hinten nach vorn vorstatten gehen kann (Knies, Weiss, Ulrich, Gruber) erfolgt augenscheinlich durch die ganze Masse der Grundsubstanz hindurch. Hierauf beruht ja die Möglichkeit, mit derartigen Substanzen negative Imprägnationsbilder darzustellen (Leber). Dementsprechend scheint innerhalb des Epithels und Endothels der Weg für die Diffusion durch die Kittsubstanz gegeben zu sein (Knies [140]). Mit dieser Annahme steht keineswegs die Tatsache in Widerspruch, dass sich mit bestimmten Farbstoffen, z. B. Indigkarmin (Arnold [9], Schreiber [284]) oder Methylenblau (Hosch [129]) gerade die zelligen Elemente der Hornhaut färben, denn für gewisse Stoffe haben eben die Zellen eine besondere elektive Attraktionsfähigkeit, während sie im allgemeinen dem Durchtritt gelöster Substanzen unzweifelhaft einen weit grösseren Widerstand entgegensetzen, als die Interzellularsubstanzen.

Von besonderer Wichtigkeit bezüglich der Ernährung der Cornea durch das Kammerwasser ist endlich die Entscheidung der Frage, ob auch Kolloide die Descemetsche Membran durchdringen können. Dies ist in der Tat der Fall, aber es bestehen dabei sehr eigentümliche Differenzen zwischen verschiedenen kolloidalen Substanzen. Denn wie Leber (180) nachgewiesen hat, gehen zwar die Eiweisskörper bei Ausschaltung jeder Druckdifferenz in geringer Menge durch die Membran hindurch, aber nicht das Berliner Blau. Die gleiche Erscheinung werden wir später bei der Linsenkapsel wiederfinden. Sie scheint davon unabhängig zu sein, ob das Endothel erhalten oder entfernt ist.

Dass auch im Leben Kolloide durch die Descemet in die Cornea hineingelangen, beweist die Durchtränkung des Hornhautparenchyms mit einem Derivat des Hämoglobins bei längerem Bestehenbleiben eines flüssigen Blutergusses in der vorderen Kammer beim Menschen (sog. „Durchblutung der Hornhaut“ Römer [256]).

Was endlich das Verhältnis der Permeabilität der ganzen Hornhaut für Wasser und gelöste Stoffe anbetrifft, so wäre diese wichtige Frage nur dann zu entscheiden, wenn Untersuchungen darüber angestellt würden, ob die intakte Cornea in toto sich als eine „semipermeable Membran“ erweist, d. h. ob osmotische Erscheinungen mit ihr hervorzurufen sind. Die einzigen Angaben, die in dieser Richtung zu verwerten wären, sind diejenigen von Heubel (117), der bei Gelegenheit seiner Untersuchungen über künstliche Kataraktbildung durch Wasserentziehung beobachtete, dass nach dem Einstreichen verschiedener Salze in Krystallbreiform in den Conjunktivalsack von Fröschen der Füllungszustand der vorderen Kammer sich verschieden verhielt. Während nämlich bei Benutzung von Chlor-, Jod-, Bromnatrium und -kalium diese Substanzen leicht in den Humor aqueus eindringen und dort schnell zu Linsentrübung führten, ohne dass die Quantität des Kammerwassers sich änderte, sah er nach Einstreichen von schwefelsaurem Magnesium, phosphorsaurem und kohlensaurem Natrium etc. die Kammer schnell an Volumen abnehmen, die Hornhaut sich dementsprechend falten und nur relativ langsam Katarakt auftreten. Das erscheint auffällig, da man eigentlich annehmen möchte, dass am lebenden Tier, wenn wirklich die Cornea für die

letztenannten Stoffe so viel schwerer durchgängig sein sollte, der Verlust an Wasser sehr schnell durch nachströmendes Ciliarsekret ersetzt werden müsse. Aber auch die Differenz zwischen den verschiedenen Salzen an sich ist überraschend und ich möchte deswegen nicht unerwähnt lassen, dass ich nach subconjunktivaler Injektion von stark hypertonischen, z. B. 5%igen Kochsalzlösungen am toten Tier, sehr schnell den Bulbus durch Wasserverlust habe weich werden und Salzkatarakt habe auftreten sehen, während am lebenden nichts dergleichen zu beobachten war. Jedenfalls liegen hier Erscheinungen vor, die noch sehr der weiteren Aufklärung bedürfen.

Fassen wir die Resultate der gesamten referierten Untersuchungen zusammen, so können wir also sagen, dass das Hornhautepithel und -endothel der Diffusion gelöster Substanzen ebenso wie der des Wassers ein zwar nicht absolutes, aber sehr erhebliches Hindernis entgegengesetzt und wenn wir auch nicht zu entscheiden vermögen, welche quantitative Beziehung zwischen der relativen Impermeabilität für Wasser und für Krystalloide besteht, so sind wir doch wohl zu der Annahme berechtigt, dass die erstere die letztere nicht übertrifft. Denn schon a priori lässt sich sagen, dass das Hornhautendothel im geringen Grade auch für Wassermoleküle durchgängig sein muss, da die Hornhaut nach vorn durch Verdunstung, sowie in der Peripherie an die Lymphgefäße der Bindehaut wohl ständig ein wenig Wasser abgibt, welches also wieder ersetzt werden muss. Andererseits ist auch, wie wir gesehen haben, die Diffusion der gelösten Substanzen durch die intakte Cornea an Menge eine sehr geringe. Es liegen demnach wohl keine Verhältnisse vor, die unseren physikalischen Grundbegriffen von der Diffusion und Osmose zuwiderlaufen, vielmehr haben wir als Besonderheit nur die Fähigkeit der Epithelzellen vor uns, die Diffusion sehr erheblich einzuschränken. Worauf in letzter Linie diese Fähigkeit der Zellen beruht, von der übrigens, wie wir oben gesehen haben, nicht einmal mit Sicherheit zu entscheiden ist, ob sie mit dem Momente ihres Todes erlischt, ist natürlich zurzeit noch absolut nicht zu sagen. Nur wissen wir, dass es ganz im allgemeinen eine Eigentümlichkeit der Zellen ist, Stoffen, zu denen sie nicht eine ganz besondere Affinität besitzen, den Eintritt nur schwer zu gestatten.

Für die Hornhaut erscheint diese Eigenschaft noch von ganz besonderer Bedeutung, da der an sich, in teleologischem Sinne eigentlich unzweckmässig erscheinenden Eigenschaft ihrer Grundsubstanz, durch Wasseraufnahme un-
gemein leicht zu quellen und sich zu trüben, hierdurch ein Gegengewicht gesetzt wird.

Die von Leber entdeckte Tatsache, dass das Endothel die Funktion hat, die Filtration zu verhindern, hat somit nach den neueren Untersuchungen wohl die Erweiterung gefunden, dass auch die Diffusion durch diese Zellmembran in erheblichem Maasse eingeschränkt wird. Wir haben also hier an einem ganzen Organ die merkwürdige Erscheinung vor uns, dass durch besondere, unserer Erkenntnis noch nicht zugängliche molekulare Eigen-

schaften der Zellen die uns bekannten physikalisch-chemischen Vorgänge beschränkt und dadurch die normalen Lebensbedingungen des Organs erhalten werden, in ähnlicher Weise, wie es uns von der Einzelzelle bekannt ist.

Es kann die Besprechung der Ernährungsweise der Hornhaut nicht verlassen werden, ohne nicht wenigstens mit ein paar Worten noch auf die Anteilnahme der Cornea an den Immunitätsvorgängen einzugehen.

In ähnlicher Weise nämlich, wie es für die bakteriologisch-morphologische Forschung schon lange bekannt ist (vgl. besonders die Lehre von der Entzündung), stellt auch für die Untersuchungen der Immunitätsprozesse die Hornhaut vermöge ihrer Durchsichtigkeit ein besonders günstiges Untersuchungsobjekt dar. Denn Vorgänge, die sich sonst unserer Beobachtung entziehen und die meist nur daran erkennbar werden, ob ein geimpftes Tier am Leben resp. gesund bleibt, vollziehen sich hier gewissermassen direkt unter unseren Blicken. Aus der Zahl der einschlägigen Untersuchungen (Roemer [258, 59, 60, 62]), deren Hauptziel natürlich die praktisch-therapeutische Seite der Immunisierung bildet, und die in dieser Hinsicht auch schon sehr bemerkenswerte Resultate ergeben haben, soll hier nur erwähnt werden, dass an entsprechend immunisierten Tieren sowohl die Unschädlichmachung von Toxinen (Diphtherietoxin, Abrin) als die Wachstumshemmung von Bakterien (z. B. Pneumokokken) im Hornhautgewebe direkt beobachtet werden kann. Auch hat bei Einspritzungsversuchen in die Hornhaut gezeigt werden können, dass abgesättigte Toxin-Antitoxingemische vollständig indifferente Stoffe darstellen und nicht erst zur Unschädlichmachung noch irgend eines weiteren Prozesses im Organismus selbst bedürfen, wie früher bisweilen angenommen worden war. Dass endlich die Antikörper bei Reizen in vermehrter Menge in das Corneagewebe eintreten, wurde schon oben (S. 659) erwähnt.

2. Der Stoffwechsel der Krystalllinse.

Die Ernährungsvorgänge an der Linse gestalten sich dadurch wesentlich übersichtlicher als die der Hornhaut, dass sowohl die Frage der direkten Beteiligung von Blutgefässen an der Ernährung, als die Frage der Bedeutung von Filtrationsströmen für dieselbe wegfällt. Denn die Linse wird auf allen Seiten von den Augenflüssigkeiten umgeben und wenn man überhaupt einen Vergleich des hydrostatischen Druckes in diesen mit dem Drucke innerhalb der kompakten Linse anstellen will, so könnte man nach Leber (180) höchstens annehmen, dass letzterer überwiege; denn wir sehen am lebenden Menschen- und Tierauge nach Eröffnung der Linsenkapsel die Ränder des Schnittes sich klaffend zurückziehen. Es kann also von einer Ernährung der Linse durch Filtrationsströme nicht die Rede sein und es ist die Entscheidung der Frage, ob die Linsenkapsel filtrationsfähig ist oder nicht, für die uns hier interessierenden Probleme von untergeordneter Bedeutung.

Es mag darum genügen, kurz zu erwähnen, dass die Versuchsergebnisse der verschiedenen Untersucher noch keine einheitliche Entscheidung der Frage zulassen, indem die von v. Wittich (350), Sinclair (290), Leber (180) und Ulrich (325) beobachtete Filtrationsfähigkeit der Linsenkapsel von van Geuns (71) und Koster (153/5) neuerdings bestritten wird. Doch gibt Leber an, bei Nachprüfungen der Koster'schen Untersuchungen selbst bei genauester Einhaltung der Versuchsvorschriften dieses Autors wieder zweifel-

losen Durchgang von Flüssigkeit durch die Linsenkapsel unter Druck beobachtet zu haben, so dass die Frage wohl in diesem Sinne zu beantworten sein wird.

Ob dem Kapselepithel dabei analog dem Endothel der Descemetschen Membran eine einschränkende Wirkung zukommt, ist schwer zu entscheiden, weil das Epithel beim Aufbinden der Membran kaum je ganz intakt bleibt. Es sprechen für eine derartige Bedeutung des Epithels allerdings die Beobachtungen von Ulrich (325), welcher die Filtration durch die hintere epithelfreie Kapsel bei gleichem Druck sehr viel stärker fand, als die durch die vordere.

Die Linse ist also zu ihrer Ernährung einzig und allein auf den Diffusionsverkehr mit den sie umgebenden Augenflüssigkeiten angewiesen. Das mag den Anschein erwecken, als ob die Linsenernährung darum wenig des Interessanten bieten könne. Das Gegenteil ist jedoch der Fall. Denn gerade diese Beschränkung des Ernährungsprozesses auf relativ einfache, leicht zu überblickende Vorgänge hat es erlaubt, hier Fragen in die Untersuchung hineinzuziehen, an deren Lösung bei anderen Organen bisher noch kaum gedacht werden konnte. Es sind das die Fragen, wie weit ausser den einfachen osmotischen Prozessen noch besondere elektive Fähigkeiten des Kapselepithels oder besondere Affinitäten des Linsenprotoplasmas für die Ernährung maassgebend sind. Wir werden im späteren Verlaufe unserer Auseinandersetzung hierauf näher einzugehen haben.

Was zunächst die Frage des Ernährungsbedürfnisses der Linse anbetrifft, so kann dasselbe nach Leber kein grosses sein, da die Linse keine aktive Arbeit zu leisten hat; doch darf es andererseits auch nicht unterschätzt werden in Hinblick auf den hohen Eiweissgehalt der Linse (etwa $\frac{1}{3}$ des Gesamtgewichts) und weil wir nicht wissen, in welchem Grade selbst auch die kernlosen Linsenfasern einer Ernährung bedürfen (vgl. Roemer [263]). Ferner ist zu berücksichtigen, dass die Linse noch bis ins hohe Alter hinein wächst, wobei sie nach den Bestimmungen von Priestley Smith (291) und Jaeger (130) bis zum 20. Lebensjahre um 100% und von da ab bis zum 80. Jahre noch weiter um etwa 30% an Gewicht zunimmt. Wir dürfen daher annehmen, dass die Linse zwar nicht in sehr umfangreichem Maasse, aber ständig der Ernährung bedarf.

Damit sie aus den umgebenden Augenflüssigkeiten die nötigen Nährstoffe erhalten kann, müssen diese also auf dem Wege der Diffusion in die Linse hinein gelangen können, und es stellt sich daher zuerst die Frage: Können gelöste Substanzen durch die Linsenkapsel hindurch und in die Linse hinein diffundieren?

Für die isolierte Linsenkapsel wird von allen Untersuchern (Sinclair, Ulrich, van Geuns, Leber) in übereinstimmender Weise angegeben, dass Krystalloide sehr leicht durch die Membran hindurch diffundieren und zwar sind die allerverschiedensten Substanzen hierauf geprüft worden (Chlornatrium, Ferrocyankalium, Eisenchlorid, Fluorescein, Eosin, Karmin, Methylenblau etc.). Nur die Diffusionsgeschwindigkeit wurde dabei bei den einzelnen

Stoffen verschieden gefunden. Aber auch eine Reihe von kolloidalen Körpern kann, wenn auch natürlich in viel geringerem Maasse, durch die Linsenkapsel hindurchgehen, so Eiweiss (Eiereiweiss, Serumeiweiss), Häoglobin, Zsigmondische kolloidale Goldlösung etc. (v. Wittich, Leber). Für lösliches Berliner Blau ist die Linsenkapsel dagegen, ebenso wie wir es im vorigen Abschnitt von der Descemetischen Membran gesehen haben, selbst bei Druck absolut undurchlässig (Leber). Es ist mit Feststellung dieser seltsamen Erscheinung zugleich auch das Vorhandensein von groben präformierten anatomischen Poren in der Linsenkapsel, die man früher angenommen hatte, ausgeschlossen. Dagegen können wir (vgl. das über die Filtration Gesagte) physikalische, d. h. mikroskopisch nicht sichtbare Poren, wenn wir wollen, in ihr annehmen. Auch stellt sie zweifellos bis zu einem gewissen Grade eine semipermeable Membran dar, d. h. sie ist auch im isolierten Zustande für Wassermoleküle leichter durchgängig als z. B. für Kochsalzmoleküle (Leber). Wie weit das Vorhandensein des Kapsel epithels auf alle diese Vorgänge von Einfluss ist, hat aus dem oben, gelegentlich der Filtrationsversuche, erwähnten Grunde bisher noch nicht zur Genüge untersucht werden können.

Was dann weiter das Eindringen der gelösten Substanzen in die Masse der Linse selbst anbetrifft, so ist durch sehr zahlreiche Versuche unter Anwendung der verschiedensten Methoden, sowohl an der herausgenommenen Linse, als auch am intakten Auge des lebenden Tieres, nachgewiesen worden, dass eine Diffusion ins Innere der Linse hinein zwar zweifellos statthat, dass sie aber relativ sehr langsam vor sich geht. Es wurden zu diesem Zweck entweder chemisch leicht nachweisbare Substanzen, wie Lithiumsalze, Ferrocyankalium und Jodkalium (Bence-Jones [133], Ulrich [317], Knies [141], Weiss [338], Ovio [231], Deutschmann [48], Ulry [327]) oder das an sich durch seine Farbe leicht kenntliche Fluorescein (Schoeler und Uthoff [283], Panas [232], Ehrenthal [63], Ovio [231]) in die Blutbahn oder direkt in Glaskörper und vordere Kammer injiziert, oder endlich es wurden die in der Kapsel herausgenommenen Linsen in Lösungen der genannten Stoffe gelegt (Bence-Jones [133], Memórsky [206], Leber [180]). Immer zeigte sich, dass die Substanzen durch die intakte Kapsel in die Linse zwar eindringen, dass sie dies aber relativ langsam taten und selbst im Verlauf von Tagen die Linsenmasse nur bis zu einer geringen Tiefe durchsetzten. Dementsprechend gab bei den Versuchen am lebenden Tier die Linse die genannten Stoffe auch wieder sehr schwer ab und es liessen sich diese noch nach Wochen in ihr nachweisen, während sie aus dem übrigen Körper schon längst ausgeschieden zu sein pflegten.

Diese Langsamkeit der Diffusionsvorgänge beruht nach Leber wahrscheinlich auf der physikalischen Beschaffenheit der Linsensubstanz, auf ihrer Viskosität, in der sie „gequollenem Gummi“ ähnlich sein soll. Sie mag aber vielleicht überhaupt als eine Eigentümlichkeit des Protoplasmas im allgemeinen gelten, denn wenn wir im vorigen Abschnitte z. B. an der Hornhaut eine so viel grössere Diffusionsgeschwindigkeit kennen lernten, so kann das eben darin liegen, dass an der Hornhaut die Interzellulärsubstanz bei weitem die Masse des lebenden Zellprotoplasmas überwiegt. In der Linse herrscht dagegen das umgekehrte Verhältnis, d. h. es ist überhaupt nur eine ganz spärliche Kittsubstanz zwischen den Linsenfasern vorhanden. Aber auch für diese hat es wahrscheinlich gemacht werden können, dass sie es im wesentlichen ist, die den Weg der Diffusionsprozesse dar-

stellt. Denn es färben sich z. B. bei den Diffusionsversuchen mit Ferricyankalium und Eisenchlorid zuerst allein die Kittlinien, während die Linsenfasern längere Zeit ungefärbt bleiben (Knies, Weiss, Ulrich, Arnold). Jedenfalls steht die Langsamkeit der Diffusionsvorgänge an der Linse in Einklang mit ihrem relativ geringen Ernährungsbedürfnis, auch mag darin ein gewisser Schutz vor fremden schädlichen Substanzen erblickt werden, wie ein solcher wohl dem Protoplasma ganz im allgemeinen zukommt.

Ob dem Epithel der Linsenkapsel dabei eine besondere Rolle zuzuschreiben ist, ist speziell bei diesen Versuchen, die wir eben geschildert haben, noch nicht ermittelt worden. Wohl aber ist eine Bedeutung des Epithels in diesem Sinne bei denjenigen Prozessen sehr wahrscheinlich gemacht worden, denen wir uns jetzt zuzuwenden haben, nämlich den Vorgängen der Imbibition und Osmose an der Linse.

Vorerst muss jedoch über die chemische Zusammensetzung der Linse kurz berichtet werden, denn die Kenntnis dieser ist die Vorbedingung für das Verständnis der bezeichneten Prozesse.

Die Linse besteht nach den übereinstimmenden Analysen von Lapschinsky (163), Collins (45), Hoppe-Seyler (128) und Deutschmann (51) zu etwa 65—70 % aus Wasser und zu 30—35 % aus festen Bestandteilen. Letztere werden mit Ausnahme eines einzigen Prozentes, das auf die Salze sowie auf den Lecithin- und Cholestearingehalt fällt, durch die Eiweisskörper repräsentiert. Unter diesen haben wir wiederum nach v. Moerner (215) eine lösliche Form (globulinartige Substanzen „Krystalline“) und eine unlösliche Form („Albumoid“) zu unterscheiden.

Infolge ihres hohen Eiweissgehaltes hat die Linsensubstanz die Fähigkeit Wasser anzuziehen, und zwar handelt es sich hierbei wahrscheinlich nicht nur um osmotische Vorgänge, sondern auch um molekulare Imbibition. Denn wenn es auch m. W. noch nicht untersucht worden ist, ob die der Kapsel beraubte Linse in vollständig isotonischen Lösungen quillt — die für die verschiedenen Tierlinsen isotonischen Konzentrationen sind erst in neuester Zeit einigermaßen exakt ermittelt worden —, so hat doch schon Deutschmann (51) beobachtet, dass in 1 %-iger, also zweifellos nur schwach hypotonischer Kochsalzlösung (vgl. S. 675) Warmblüterlinsen unvergleichlich stärker quellen und sich trüben, wenn sie vorher entkapselt worden sind.

Auch die Entstehung der sog. traumatischen Katarakt nach Kapseleröffnung im lebenden Organismus kann kaum anders erklärt werden. Denn auch hier stellen zwar, wie wir später sehen werden, die umgebenden Flüssigkeiten, d. h. der Humor aqueus und vitreus, für die Linse wahrscheinlich schwach hypotonische Lösungen dar, aber die schnelle Durchtränkung der Linsenfasern mit dem Kammerwasser, ihre vollständige Trübung, sowie ihr

Hervorquellen aus der Kapselwunde lassen es an sich wohl schon fast zweifellos erscheinen, dass es sich hier ausser um die doch nur in geringem Umfange mögliche osmotische Wasseraufnahme noch um physikalische Absorption des Kammerwassers von seiten der Linsenfasern handelt.

Worauf die sich hieran anschliessende mehr oder minder vollständige Auflösung und Resorption der Linsenfasern beruht, ist, wie hier gleich vermerkt werden mag, im letzten Grunde noch unerklärt. Denn nach Roemer (263) löst sich eine Linse, selbst wenn man sie in noch so viel sterile physiologische Kochsalzlösung bringt, niemals vollständig auf. Es muss sich also innerhalb des Körpers wohl noch um besondere fermentative Prozesse dabei handeln.

Das geschilderte Quellungsvermögen der Linsensubstanzen ist übrigens nicht bei allen Tieren das gleiche. Bei Kaninchen kommt es z. B. nach Kapseldiszission zu viel weniger umfangreichen Linsentrübungen als beim Menschen, und beim Frosch ist eine traumatische Katarakt noch schwerer hervorzurufen (Knapp [139]). Trotzdem handelt es sich im Prinzip wohl überall um die gleiche Erscheinung, d. h. es ist die intakte Kapsel, welche die Linse normalerweise vor übermässigem Eintritt der sie umgebenden Flüssigkeit schützt. Wir haben also ein ähnliches Verhalten vor uns, wie wir es für die Hornhaut von der Descemetschen Membran kennen gelernt haben. Nur ist das Quellungsvermögen der Linsenfasern zweifellos ein viel geringeres wie das der Hornhautgrundsubstanz, auch hat sich für die Linsenkapsel noch nicht mit Sicherheit entscheiden lassen, ob ihre Fähigkeit, das Kammerwasser zurückzuhalten, wie bei der Descemetschen Membran nur an die Intaktheit ihres Epithels oder auch an die Grundsubstanz der Membran selbst gebunden ist. Wir werden darauf später zurückzukommen haben. Vor allem aber unterscheiden sich die Erscheinungen an der Linse von denen an der Hornhaut dadurch, dass die osmotischen Prozesse so ausgeprägt sind, dass sie dem eigentlichen Quellungsvermögen gegenüber weit überwiegen und dasselbe daher oft ganz verdecken.

Aus diesem Grunde erklärt es sich wohl, dass meist wenn von Quellung der Linse gesprochen wird, wesentlich an die osmotische Wasseraufnahme gedacht wird. Ich glaube jedoch, dass es zweckmässig ist, die beiden in Frage kommenden Begriffe nach Möglichkeit zu scheiden, d. h. die Bezeichnung „Quellung“ für die Flüssigkeitsaufnahme durch molekulare Imbibition zu reservieren und im übrigen einfach von „Volumenzunahme“ durch osmotischen Wasserzutritt zu sprechen. Mir scheint übrigens dieselbe Ungenauigkeit der Bezeichnung auch vielfach bei der Charakterisierung der Eigenschaften von Kolloiden überhaupt zu herrschen. Wenigstens kann oft nicht unterschieden werden, ob z. B. mit dem „Wasseranziehungsvermögen“ des Eiweisses das Imbibitionsvermögen oder der osmotische Druck gemeint sein soll.

Damit soll natürlich nicht die physikalisch-theoretische Seite der Frage in Angriff genommen sein, da sie sich mit dem Problem berührt, wo für die Kolloide die Grenze des „gelösten“ Zustandes beginnt und in letzter Instanz deshalb eine Trennung der in Rede stehenden Begriffe vielleicht nicht möglich ist. Nur scheint es mir in praktischer Hinsicht durchführbar, einstweilen diejenige Aufnahme von Wasser, die von molekularen Konzen-

trationsdifferenzen abhängig ist (Osmose) von jener anderen zu unterscheiden, für die ganz besondere mechanische Affinitäten des betreffenden Mediums ausschlaggebend sind („Adsorptionserscheinungen“¹⁾).

Gerade in bezug auf Hornhaut und Linse ergeben sich dabei meines Erachtens nicht uninteressante Folgerungen. Denn es liegt wohl mindestens nahe, die eben gekennzeichnete Differenz in dem Verhalten beider Organe darauf zurückzuführen, dass die Cornea zur Hauptmasse aus Interzellularsubstanz, die Linse dagegen aus lebendem Zellprotoplasma besteht und dass der Wasserbestand des Protoplasmas auf osmotischem Wege relativ leicht, der der Interzellularsubstanz dagegen schwer verändert werden kann. Das Protoplasma scheint eben der Diffusion gelöster Substanzen, wenn es sich nicht im Einzelfalle um besondere Affinitäten handelt, einen relativ sehr erheblichen Widerstand entgegenzusetzen und ein verhältnismässig geringes Imbibitionsvermögen zu haben; der Interzellularsubstanz hingegen kommt entsprechend ihrer Aufgabe, den Weg der Nährflüssigkeiten zu den Zellen zu bilden, eine sehr hohe Diffusions- und andererseits auch Imbibitionsfähigkeit zu.

Auf jeden Fall liegen hier interessante, allerdings auch noch sehr der weiteren Klärung bedürftige Probleme vor, in welcher Hinsicht mir aber gerade die in Rede stehenden beiden Organe des Auges ein besonders günstiges Untersuchungsobjekt zu bilden scheinen.

Wenden wir uns nunmehr der Schilderung der osmotischen Erscheinungen an der Linse im einzelnen zu, so haben wir auch hier wieder zweierlei Vorgänge zu unterscheiden. Es spielen sich nämlich nicht nur an der intakten, in der Kapsel befindlichen Linse osmotische Prozesse ab, die auf die bereits oben erwähnte Semipermeabilität der Linsenkapsel zurückgeführt werden können, sondern auch die Linsenfasern an sich scheinen osmotischen Vorgängen unterworfen zu sein. Im einzelnen sind diese allerdings bisher noch weniger untersucht worden, sie vergesellschaften sich aber, wie wir sehen werden, mit den ersteren. Für die Frage der Linsenernährung kommen natürlich im wesentlichen die Erscheinungen an der ganzen Linse in Betracht, und wir haben daher in erster Linie diese zu betrachten.

Die osmotische Wasseraufnahme und der osmotische Wasserverlust der Linse machen sich in zweierlei Weise kenntlich: einmal durch Zu- resp. Abnahme ihres Gewichtes, zweitens durch eine Trübung der Linsen-substanz. Eine solche tritt nämlich sowohl bei der Durchtränkung mit Wasser als bei der Wasserentziehung auf. Während der erstere Vorgang nichts Befremdliches an sich hat, da es uns ja auch sonst bekannt ist, dass durch molekulare Aufnahme von Wasser die Lichtbrechung innerhalb eines Mediums geändert wird, ist die Ursache der Trübung bei Wasserverlust noch bis heute nicht in völlig befriedigender Weise erklärt worden.

Wir müssen, um die Bedeutung dieser Frage richtig würdigen zu können, etwas näher auf die Untersuchungen über experimentelle Erzeugung von Katarakt durch Wasserentziehung und speziell auf die Entstehung der

1) Über den Begriff der Quellung vergl. Fick (66a), Nernst (220a), sowie besonders die Untersuchungen von Hofmeister (127a), Bütschli (34a), Spiro (293a) und Pauli (233a).

sogenannten „Salzkatarakt“ eingehen, die als Prototyp dieser Gruppe von künstlichen Linsentrübungen gelten kann.

Kunde (158), der als Erster nach Einbringung grösserer Mengen krystallinischen Kochsalzes in den Magendarmkanal von Fröschen (seltener bei Warmblütern) das Auftreten von Linsentrübung beobachtet hatte, führte dieselbe darauf zurück, dass Kochsalz in die Linse eindringe, hier einem bestimmten Teil der Eiweisskörper Wasser entziehe und dadurch eine Differenz des Brechungszustandes dieser gegen die übrigen Eiweisskörper hervorrufe. Es würde sich hiernach also zwar im wesentlichen um die wasseranziehende, aber um eine lokale Wirkung des Kochsalzes innerhalb der Linse selbst handeln.

Noch weiter in dieser Richtung ging Guttman (93), der die Katarakt auf eine spezifische Wirkung der Natronsalze in der Linse beziehen wollte, da es ihm weder mit Kaliumsalzen, noch mit dem stark wasseranziehenden Chlorcalcium gelungen war, an Fröschen Katarakt zu erzeugen. Diese Ansicht ist jedoch später durch die Untersuchungen Deutschmanns und besonders durch diejenigen Heubels widerlegt worden, da beide Autoren mit den Substanzen, welche Guttman versagt hatten, Linsentrübungen hervorrufen konnten, wenn sie nur entsprechend grössere Quantitäten anwendeten.

Heubel (117) ging dabei bei seinen Untersuchungen so vor, dass er die Salze in Form eines Krystallbreies in den Conjunktivalsack einstrich (vgl. S. 664), und wenn seine Resultate auch keine einheitliche Deutung zulassen, so scheint doch im grossen und ganzen die von ihm beobachtete verschiedene Intensität der Linsentrübungen, sowie die wechselnde Schnelligkeit in ihrem Auftreten nicht von einer spezifischen Wirkung der einzelnen Salze, sondern, wie wir es heute ausdrücken würden, von der molekularen Konzentration der jeweils im Kammerwasser entstehenden Lösung abhängig gewesen zu sein.

Von den Versuchen Deutschmanns (48) ist besonders hervorzuheben, dass er auch das Verhalten der aus dem Auge herausgenommenen Linse in verschiedenen konzentrierten Salzlösungen untersuchte und dabei feststellte, dass zur Entstehung einer ausgesprochenen Trübung bei Warmblüterlinsen mindestens eine Konzentration von $1\frac{1}{2}$ —2% NaCl erforderlich war, während bei Verwendung von Traubenzucker die gleiche Wirkung erst bei einer Konzentration von 5% zustande kam.

War es durch diese Versuche also auch bereits sehr wahrscheinlich gemacht worden, dass für die Entstehung der Linsentrübung nur die osmotische Wasserentziehung und nicht irgend eine besondere chemische Wirkung der angewendeten gelösten Substanz in Frage kommt, so ist die Frage im Sinne unserer heutigen Kenntnisse von der Osmose doch erst durch die Untersuchungen von Manca und Ovio (200) in exakter Weise gelöst worden. Diese Autoren brachten nämlich Linsen der verschiedensten Tierarten in eine grosse Reihe bezüglich der Konzentration sehr genau abgestufter Salzlösungen und bestimmten sowohl durch sorgfältigste Wägung als durch optische Prüfung für die einzelnen Salze diejenigen Konzentrationen, bei denen die Linsen weder an Gewicht noch an Durchsichtigkeit irgend eine Veränderung erlitten. Hierbei fanden sie, dass die für eine bestimmte Linsensorte als indifferent ermittelten Lösungen (von Chlornatrium, Chlorlithium und Chlorcalcium z. B.) untereinander isosmotische Lösungen darstellten, d. h. alle die gleiche molekulare Konzentration hatten.

Dieses gleichmässige Verhalten der genannten Salze bezieht sich allerdings nur auf die während der ersten 10 Minuten an den eingelegten Linsen zur Beobachtung

kommenden Veränderungen. Denn im späteren Verlauf pflegen sich die durch hyper-tonische Lösungen entstandenen Trübungen mehr oder minder schnell wieder oberflächlich aufzuhellen, was seine Ursache in der verschiedenen Permeabilität der Linsenkapsel für die einzelnen Salze hat. Wir werden weiter unten noch einmal auf diesen Punkt zurückzukommen haben.

Das Wesentliche ist aber, dass durch die Untersuchungen von Manca und Ovio festgestellt worden ist, dass die Entstehung der Linsentrübung durch die verschiedenen Salze — und es wird sich nach den Angaben von Deutschmann beim Zucker gewiss auch nicht anders verhalten — die direkte Folge der molekularen Konzentration der angewandten Lösungen ist, also zweifellos nur durch den Vorgang der Wasserentziehung an sich hervorgerufen wird.

Trotzdem ist damit die Entstehung der Linsentrübung ihrem Wesen nach noch nicht erklärt. Denn es bleiben hier noch manche Widersprüche zu lösen. Erstlich behalten nämlich, worauf schon Mitschell (214) aufmerksam gemacht hat, Linsen, die an der Luft trocknen, einen hohen Grad von Durchsichtigkeit. Hierfür soll zwar nach Deutschmann nur die Langsamkeit des Wasserverlustes verantwortlich gemacht werden können, da beim Trocknen im Exsikkator die Linsen sich sehr schnell kreidig zu trüben und zu zerfallen pflegen. Erklärt scheint mir indessen damit der Widerspruch zwischen den beiden Tatsachen noch nicht, und vor allem kann nicht in gleicher Weise eine zweite, ebenfalls mit der reinen Wasserentziehungshypothese nicht in Einklang stehende Beobachtung Salfners (271) gedeutet werden, dass nach Einspritzung grosser Mengen Kochsalz in die Blutbahn beim Kaninchen die Linsen ganz klar bleiben können, während sie dabei bis zu 7% an ihrem Wassergehalt einbüßen. Denn hierbei handelt es sich zweifellos um eine sehr schnelle Wasserentziehung, und die Tatsache erscheint noch um so auffälliger, als nach den Tabellen von Manca und Ovio eine so starke Gewichtsabnahme nur in so hoch konzentrierten Kochsalzlösungen erfolgt, dass die Linsen sich in ihnen momentan total trüben.

Ist also schon die Frage, welcher besondere Modus procedendi bei der Wasserentziehung innegehalten werden muss, damit eine Linsentrübung entsteht, noch nicht entschieden, so wissen wir noch weniger Zuverlässiges darüber, wodurch im Grunde die optische Erscheinung der Trübung selbst hervorgerufen wird. Ein Schritt vorwärts in dieser Richtung ist durch die Versuche von Ewald (66) getan, welcher beobachtete, dass an Kaninchenkadavern, deren Augen der Verdunstung ausgesetzt sind, innerhalb 24 Stunden eine auf die Pupille beschränkte Linsentrübung auftritt, die nur auf Konzentrationserhöhung des Kammerwassers zurückgeführt werden kann, und als deren anatomisches Substrat feinste mit Millonschem Reagens färbbare, also aus Eiweiss bestehende Tröpfchen in der vorderen Corticalis nachzuweisen sind. Nach Ewald soll es sich dabei um eine durch den Wasserverlust bedingte partielle Ausscheidung von Eiweiss in festerer, dem koagulierten Zustande nahekommender Form handeln, und es mag deshalb an dieser Stelle erwähnt werden, dass auch die bei Gefrierung der Linse entstehende Trübung auf eine in ähnlicher Weise, allerdings durch die Kälte, bedingte Trennung von Wasser und Eiweiss zurückgeführt wird (vgl. Kunde [159], Abelsdorff [1], von Michel [212]).

Von besonderem Interesse ist noch die weitere Beobachtung Ewalds, dass die beschriebene Linsentrübung an beliebiger Stelle sofort wieder und zwar für die Dauer zum Verschwinden zu bringen ist, wenn man die Linse lokal mit einem Sondenknopf oberflächlich massiert. Diese sehr seltsame Erscheinung ist von Leber (180) auch für die eigentliche Salzkatarakt bestätigt worden, und Hess (116) hat neuerdings festgestellt, dass die Salz-

katarakt sogar vollständig ausbleiben kann, wenn vorher die Linse durch die Kapsel hindurch ausgiebig massiert worden ist. Es scheint sich also bei dem in Rede stehenden Phänomen nicht um ein Unsichtbarwerden der ausgeschiedenen Eiweisspartikelchen in der umgebenden Flüssigkeit (Ewald, Leber), sondern eher darum zu handeln, dass infolge der partiellen Zerstörung des Kapselepthels durch die Massage (vgl. S. 678/9) der Diffusionsaustausch des Kochsalzes erleichtert und dadurch die Konzentrationsdifferenz schneller ausgeglichen wird. Allerdings geben Manca und Ovio (201) an, an Kaninchenlinsen mit beginnendem Naphtalinstar, wobei die Kapselepthelien immer ausgedehnt zerstört zu sein pflegen (vgl. Salfner [271]), in Kochsalzlösungen ganz die gleichen Trübungen beobachtet zu haben, wie an normalen Linsen derselben Tierart.

Übrigens scheinen sich sowohl bezüglich der Aufhellung der Salztrübung nach Übertragung der Linsen in Aqua destillata, als bei der allmählichen in der Salzlösung von selbst wieder eintretenden Klärung die einzelnen Teile der Linse verschieden, d. h. speziell der Linsenkern ganz anders als die Rinde zu verhalten. Dies scheint auf ein verschiedenes osmotisches Verhalten der inneren Linsenteile hinzudeuten.

Auf jeden Fall liegen also hier noch eine Reihe sehr interessanter, aber noch wenig geklärter Probleme vor.

Können wir also zurzeit auch noch nicht mit Sicherheit beantworten, worauf die Linsentrübung in anisotonischen Lösungen beruht, so liefert uns doch die Untersuchungsmethode an sich bezüglich des osmotischen Verhaltens der Linse zuverlässige und für die Frage der Linsenernährung wichtige Resultate.

So hat zunächst durch die Untersuchungen von Manca und Ovio (vgl. S. 672) gezeigt werden können, dass die Linse als Ganzes sich vollständig wie eine mit einer Salz- und Eiweisslösung gefüllte, aus einer semipermeablen Membran gebildete Blase verhält — schon Deutschmann hatte einen ähnlichen Vergleich gebraucht — und zwar entspricht das wirkliche Verhalten dem genannten physikalischen Schema in dem Grade, dass, von der isotonischen Konzentration aus gerechnet, sich bereits eine Konzentrationsverminderung in der umgebenden Flüssigkeit um 0.005 G-Mol. NaCl durch eine geringe Gewichtszunahme und Trübung, sowie die entsprechende Konzentrationserhöhung durch eine Gewichtsabnahme und Trübung an der Linse kenntlich macht.

Über die Grenzen, die der Methode durch das normale Verhalten der Linsenkapsel gesteckt sind, wird weiter unten berichtet werden. Hier sei nur noch soviel erwähnt, dass der Vergleich mit dem Schema einer mit Flüssigkeit gefüllten semipermeablen Blase natürlich nicht bedeuten soll, dass das Innere der Linse sich in Wirklichkeit den osmotischen Prozessen gegenüber wie eine homogene Lösung verhält. Im Gegenteil, an jeder einzelnen Linsenfaser scheinen wieder für sich osmotische Vorgänge stattzuhaben, und zwar in den verschiedenen Teilen der Linse in ungleicher Weise, woraus sich das schon vorhin erwähnte differente Verhalten des Linsenkernes und der Corticalis in hypertonischen Salzlösungen erklärt. Der Vergleich bezieht sich also nur auf den resultierenden Gesamtprozess.

Dass sich dabei Lösungen verschiedener Salze, wenigstens was ihre erste Wirkung anbetrifft, ganz ihrer molekularen Konzentration entsprechend

verhalten, wurde schon oben erwähnt, und es soll hier nur noch hinzugefügt werden, dass die Methode der Wägung und die optische Prüfung der Linse dabei völlig übereinstimmende Resultate ergeben haben.

Es handelt sich also um ganz ähnliche Erscheinungen, wie wir sie von den roten Blutkörperchen kennen. Ist doch auch das geschilderte Verfahren von Manca und Ovio im Prinzip eigentlich nichts anderes, als die auf die Linse übertragene „Blutkörperchenmethode“ J. Hamburgers. Das ist deswegen von besonderem Interesse, weil Linse sowohl wie Blutzellen in ihrer Ernährung nur auf den osmotischen Austausch mit der sie umgebenden Flüssigkeit angewiesen sind.

Im einzelnen ergeben sich zwar gewisse Differenzen. Denn wie schon oben einmal kurz erwähnt wurde, fanden Manca und Ovio, dass beispielsweise die durch hypertonsche Chlorkaliumlösungen erzeugten Linsentrübungen sich von selbst viel schneller wieder aufhellen, als diejenigen in gleichmolekularen Chlornatrium- und Chlorlithiumlösungen. Es scheint demnach die Linsenkapsel für K relativ leichter als für Na und Li durchgängig zu sein. Hierdurch wird aber der prinzipiellen Analogie zu den Permeabilitätsverhältnissen der Erythrocyten kein Abbruch getan, denn wenn auch bei diesen wahrscheinlich für K gerade eine fast vollständige Undurchlässigkeit besteht, so ist doch andererseits die Aufnahme von NaCl in die roten Blutkörperchen, sei es in toto oder in Form der Ionen, eine erwiesene Tatsache. Eine absolute Impermeabilität für Salze existiert eben weder für irgendwelche Zellen, noch für tierische Membranen.

Das für die Frage der Linsenernährung wichtigste Ergebnis der Versuche von Manca und Ovio ist die Ermittlung des Verhältnisses zwischen dem osmotischen Druck der Linse und dem der sie umgebenden Augenflüssigkeiten. Direkte vergleichende Bestimmungen beider scheinen allerdings bisher nicht ausgeführt worden zu sein, doch lassen sich aus den für Linse und Serum derselben Tierspezies gefundenen Zahlen die entsprechenden Werte leicht berechnen.

Die genannten Autoren fanden nämlich, dass sich sowohl beim Frosch wie beim Rinde der osmotische Druck der für die Linse indifferenten, d. h. isotonischen NaCl-Lösung zu dem des Blutserums der betreffenden Tiere verhält, wie 133:100. Unter Berücksichtigung der bereits an früherer Stelle erwähnten Differenz zwischen der osmotischen Konzentration der Augenflüssigkeiten und derjenigen des Blutserums (113:100) würde sich also ergeben, dass der Humor aqueus und vitreus für die Linse hypotonische Lösungen darstellen und zwar im Verhältnis 113:133, was auf Kochsalz umgerechnet eine Differenz von nahezu 0,2 % ergeben würde.

Erreicht demnach diese Differenz zwar noch nicht ganz diejenige Höhe, die nach Manca und Ovio zur prompten Hervorrufung einer deutlichen Trübung und Gewichtszunahme an jeder beliebigen, der betreffenden Tierspezies zugehörigen Linse erforderlich ist, so ist doch der Unterschied des osmotischen Druckes, wenn er wirklich in diesem Grade innerhalb ein und

desselben Individuums die Regel sein sollte, eine so auffällige Tatsache, dass es überraschend erscheint, wenn J. Hamburger (103) derselben eigentlich gar keine Beachtung schenkt und trotz genauer Wiedergabe der Zahlen von Manca und Ovio die Ansicht ausspricht, die Linse sei *intra vitam* von isotonischen Lösungen umgeben. Ganz im Gegenteil hierzu legt Leber (180) den grössten Wert auf die ermittelte Differenz und nimmt deshalb an, dass der lebenden Linse resp. ihrer Kapsel die Eigenschaft innewohne, ihren Stoffaustausch entgegen den osmotischen Druckunterschieden zu regulieren.

Wir werden hierauf gleich des näheren einzugehen haben, müssen jedoch vorher noch einige Tatsachen erwähnen, die teils für, teils gegen das Vorhandensein einer so starken Differenz der osmotischen Drucke innerhalb und ausserhalb der Linse sprechen. Denn die in Rede stehende Frage kann zurzeit wohl noch keinesfalls als wirklich entschieden betrachtet werden und nur durch möglichst vollständige Aufzählung aller in Betracht kommender Momente kann der Leser selbst in den Stand gesetzt werden, sich ein Urteil über dieselbe zu bilden.

Als Erstes ist hier die neuerdings von Salffner (271) gemachte Beobachtung zu nennen, dass eine frisch herausgenommene Kaninchenlinse im Kammerwasser desselben Tiers während 20 Stunden vollständig klar bleiben und auch ihr anfängliches Gewicht bewahren kann. Dieses Resultat lieferten ihm freilich unter drei Versuchen nur zwei, während er im dritten ebenso wie es von Leber (180) angegeben worden war, eine nicht unbedeutliche Gewichtszunahme konstatieren konnte. Er selbst führt diese Differenz darauf zurück, dass bei der Herausnahme der Linse leicht Verletzungen ihrer Kapsel erfolgen könnten, wodurch dann die Wasseraufnahme befördert werde. Diese Erklärung hat auch viel für sich, denn es ist ein weiteres Faktum, dass nach dem Tode (z. B. an frischen Kaninchenkadavern) die Linsen innerhalb der Augen, d. h. also in direktem Kontakt mit dem Kammerwasser, bis zu 24 Stunden vollständig durchsichtig bleiben können, wenn die Augen nur vor Verdunstung geschützt werden (vgl. dar. Ewald [66]).

Könnte man also hieraus zu schliessen geneigt sein, dass Linse und Kammerwasser sich normaliter doch in osmotischem Gleichgewichtszustand befänden, so spricht andererseits der Umstand, dass in den späteren Stunden nach dem Tode Eiweiss und Salze in zunehmender Menge aus der Linse ins Kammerwasser diffundieren (vgl. S. 617), wieder sehr dagegen. Denn diese Erscheinung ist kaum anders zu erklären, als dass gewisse die Diffusion hindernde Momente mit dem allmählichen Absterben wegfallen. Vor allem aber wird das Vorhandensein schützender Vorrichtungen während des Lebens dadurch wahrscheinlich, dass die Linse normalerweise, obschon ihre Kapsel an sich diffusionsfähig ist, vor der Quellung durch das Kammerwasser bewahrt bleibt, während sie derselben nach Eröffnung der Kapsel verfällt.

Wir werden deshalb wohl nicht fehlgehen, wenn wir uns der Ansicht zuneigen, dass in der Tat der Linsenkapsel *intra vitam* die besondere Eigenschaft zukommt, die Diffusion einzuschränken und die Linsenmasse vor einer zu starken Wasseraufnahme in jeder Hinsicht zu schützen.

Wenn wir dies annehmen, dann erklärt sich übrigens auch leicht, warum eine frische Linse mit vollständig intakter Kapsel während längerer Zeit ihr Gewicht und ihre Durchsichtigkeit im Humor aqueus nicht zu ändern braucht. Es bleiben eben der Kapsel ihre normalen Eigenschaften wahrscheinlich so lange erhalten. Wissen wir doch auch aus der menschlichen Pathologie, dass Loslösung aus ihrer Umgebung, z. B. Luxation in den Glaskörper hinein, das Leben der Linse allein noch nicht beeinträchtigt, was daraus hervorgeht, dass sie in diesem Zustande dauernd ungetrübt bleiben kann. Es müssen also wohl erst eigentliche kadaveröse Veränderungen an der Linsenkapsel eintreten, ehe deren Funktion vollständig erlischt.

Allerdings schränkt sich nach dem Gesagten auch die Bedeutung der Untersuchungen von Manca und Ovio bis zu einem gewissen Grade ein. Denn wenn die intakte überlebende Linsenkapsel den osmotischen Prozessen ein Hindernis entgegensetzen vermag, so wird man für eine einzelne Linse auch niemals ganz exakt die ihr isotonische Konzentration ermitteln können. Daraus erklärt es sich wohl auch, dass die genannten Autoren einen sicheren Ausschlag nach der einen oder anderen Seite erst bei Lösungen erhielten, deren Konzentrationsdifferenz, auf NaCl berechnet, sich auf fast 0,3 % belief. Die Untersuchung einer sehr grossen Zahl von Linsen und Kammerwasserproben derselben Tierspezies muss aber natürlich trotzdem Durchschnittswerte zu liefern imstande sein, und da dies bei den Versuchen von Manca und Ovio bereits geschehen ist, so darf wohl die ermittelte Differenz, wenn auch vielleicht den Zahlenwerten nach nicht als ganz exakt, so doch der Hauptsache nach als erwiesen betrachtet werden. Nur liegt sie eben aller Wahrscheinlichkeit nach unter dem Werte, bei dem eine schnelle und deutliche Gewichtszunahme resp. Trübung an der intakten in der Kapsel befindlichen Linse erfolgt.

Halten wir uns also ganz streng an das, was unter Berücksichtigung der sehr verwickelten Lage als wirklich zuverlässiges Beweismaterial gelten kann, so werden wir zurzeit wohl in der Tat noch nicht mehr zu sagen vermögen, als dass das Vorhandensein einer die physikalisch-chemischen Prozesse modifizierenden, oder, wenn man es so nennen will, „elektiven“ Funktion der Linsenkapsel in hohem Masse wahrscheinlich gemacht worden ist. Eine wirkliche Lösung dieser Frage muss jedoch späteren Untersuchungen überlassen bleiben. Das ist ja auch nicht zu verwundern, da die sämtlichen hier in Betracht kommenden Probleme überhaupt erst seit den letzten Jahren einer exakten Beurteilung zugänglich geworden sind. Aus dem gleichen Grunde erklärt es sich auch, dass es noch nicht mit Sicher-

heit zu entscheiden ist, worauf dann eigentlich die schützende Eigenschaft der Linsenkapsel beruht und an welchen Teil derselben sie gebunden ist.

Darüber, ob sie streng genommen als eine „vitale“ aufzufassen ist, wäre ganz das gleiche zu sagen, was anderen Orts über die entsprechende Fähigkeit des Endothels der Descemetschen Membran ausgeführt wurde, denn auch an der Linsenkapsel erlischt die Fähigkeit, wie wir gesehen haben, wahrscheinlich erst sehr spät nach dem Tode. Es kann also auf das an jener Stelle (S. 660) Gesagte verwiesen werden.

Aber selbst die für die Descemetsche Membran relativ leicht zu entscheidende Frage, ob den Epithelzellen oder der Grundsubstanz die Schutzleistung zukommt, ist für die Linsenkapsel noch nicht mit voller Sicherheit beantwortet worden.

Leber hat freilich schon seit langem (170) die Ansicht ausgesprochen, dass dem Kapselepithel die wesentliche Rolle dabei zufalle, und es ist dies ja nach Analogie der Descemetschen Membran unzweifelhaft auch das Wahrscheinlichere. Deutschmann (48) hat indessen dem widersprochen und zwar auf Grund von Versuchen, in denen er den Nachweis geführt hatte, dass eine Linse sich nicht trübt und auch nicht quillt, wenn man sie am toten, äquatorial halbierten Auge von hinten aus dem Kapselsack herausnimmt, aus diesem das Epithel herauspinselt und sie dann wieder an ihre Stelle reponiert. In der Tat würde hieraus zu folgern sein, dass der Grundsubstanz der Kapsel allein schon die Fähigkeit des Schutzes zukommt, wenn diese subtilen Versuche überhaupt zuverlässige Schlüsse zuließen. Dies ist aber wohl kaum der Fall, denn schon das Vorhandensein einer noch so dünnen Luftschicht zwischen Kapsel und Linsenmasse mag dabei genügen, um vollständig abnorme Diffusionsbedingungen hervorzurufen.

Ein weiterer Einwand gegen die Auffassung Lebers — und er selbst hat ihn als einen viel schwerer wiegenden bezeichnet — liegt darin, dass die Kapsel im hinteren Umfange epithelfrei ist und trotzdem die Linse auch gegen die Glaskörperflüssigkeit geschützt ist. Indessen weist Leber darauf hin, dass sich die Linsenfasern (nach Barabaschew [16]) in der ganzen Ausdehnung der hinteren Kapsel mit verbreiterten Enden mosaikartig an diese ansetzen und hierdurch vielleicht selbst gegenüber der Flüssigkeit besser geschützt sind. Es kommt wohl noch hinzu, dass aus dem Glaskörper entsprechend seiner anatomischen Struktur, auch viel schwerer Flüssigkeit in die Linse einzudringen vermag, als aus dem Humor aqueus; denn selbst nach Eröffnung der hinteren Kapsel tritt meist nur eine ganz umschriebene Linsentrübung auf.

Vor allem aber sprechen für die von Leber verfochtene Ansicht die anatomischen Befunde bei Massage- und Blitzkatarakt (Schirmer [274/5], Hess [113], Leber [180]), sowie nach den neuesten Untersuchungen auch diejenigen bei Naphtalinstar (Salfner [271]). Denn bei allen diesen hat sich

ganz im Beginne der Linsentrübungen als erste anatomische Veränderung ein ausgedehntes Zugrundegehen von Kapselepithelien nachweisen lassen, und da wenigstens für die Naphthalinkatarakt von Salfner festgestellt worden ist, dass gleichzeitig mit dem Auftreten der Epitheldegenerationen auch eine Gewichtszunahme der Linsen erfolgt, so liegt wohl nichts näher als die Annahme, dass die entstandenen Lücken im Kapselepithel es sind, die den Wasserdurchtritt verursachen und dass also die normale Wasserretention auf der Intaktheit des Epithels beruht.

Wir haben im vorangehenden gesehen, dass es, wenn auch noch nicht ganz sicher erwiesen, so doch in hohem Maasse wahrscheinlich gemacht worden ist, dass die Linse von Nährflüssigkeiten umgeben ist, die im Vergleich zu ihr hypotonische Lösungen darstellen. Als völlig feststehend kann es aber jedenfalls gelten, dass, wenn diese osmotische Differenz besteht, die Linse über die Fähigkeit verfügt, sich von den physikalisch-chemischen Bedingungen zu emanzipieren und ihren Stoffwechsel unabhängig von ihnen zu gestalten.

Es muss daher als misslich betrachtet werden, wenn der Versuch gemacht wird, den normalen Ernährungsvorgang gerade von jener osmotischen Differenz abhängen lassen zu wollen und Ernährungsstörungen der Linse auf Änderung der osmotischen Konzentration der Augenflüssigkeiten zurückzuführen, wie dies neuerdings von Peters (238/9) geschehen ist.

Peters hat nämlich vermittelt Leitfähigkeitsbestimmungen und Veraschungsproben für eine bestimmte Form von experimenteller Katarakt (den Naphtalinstar der Kaninchen) den Nachweis führen können, dass der Salzgehalt des Kammerwassers hierbei im Durchschnitt höher als der normale ist. In der Annahme, dass hierdurch die ursprüngliche Konzentrationsdifferenz zwischen Humor aqueus und Linse ausgeglichen werde, hat er dann die Hypothese aufgestellt, dass ein osmotisches Gleichgewicht der Linse mit ihren Nährflüssigkeiten zu einer Ernährungsstörung führe, die sich unter anderem eben in dem Auftreten von Trübungen dokumentiere.

Widerspricht diese Auffassung an sich schon der Tatsache der Unabhängigkeit der Linse von der normalen hypotonischen Konzentration des Kammerwassers, so kommt noch hinzu, dass die von Peters ermittelten Konzentrationsdifferenzen (bis höchstens 0,05 % NaCl) so geringe sind, dass wir uns nur schwer vorstellen können, dass innerhalb des tierischen Organismus Zellen vorhanden sein sollten, für welche derartige minimale Schwankungen in der Zusammensetzung der Nährflüssigkeit, wie sie doch gewiss im Gesamtstoffwechsel etwas ganz Gewöhnliches sind, bereits verderblich werden sollten (vgl. darüber auch Roemer [263]). Vor allem aber hat Salfner (271) gerade für den Naphthalinstar den Nachweis erbracht, dass hierbei keine Schrumpfung der Linse, wie auf Grund der Petersschen Salzbestimmungen anzunehmen wäre, sondern im Gegenteil eine Wasseraufnahme stattfindet. Auch

bringt die Annahme, dass der vermehrte Salzaustritt ins Kammerwasser durch Läsionen des Ciliarkörperepithels bedingt sein soll, nicht unerhebliche Schwierigkeiten mit sich, auf die schon an anderer Stelle hingewiesen wurde (vgl. S. 623/4).

So wichtig es an sich also auch ist, dass durch die Petersschen Untersuchungen der Anfang gemacht worden ist, die chemische Beschaffenheit der Augenflüssigkeiten auch bei pathologischen Zuständen in dieser Richtung einer Prüfung zu unterziehen, so scheint mir ihr Ergebnis für die Lehre von den normalen Ernährungsvorgängen der Linse doch noch wenig verwendbar zu sein, ja ich möchte der Ansicht zuneigen, dass gerade die gesamten geschilderten Erscheinungen geeignet sind, uns darauf hinzuweisen, dass die osmotische Konzentration der Nährflüssigkeiten für den Zellstoffwechsel relativ untergeordnete Bedeutung hat, dass die Zellen nicht durch sie, sondern trotz ihr ihre Nahrungsstoffe aufnehmen und dass die Wichtigkeit der Osmose für die Zellernährung ganz im allgemeinen also nicht überschätzt werden darf.

Um so erfreulicher ist es daher, dass gerade auch für die Ernährung der Linse in letzter Zeit ganz neue Gesichtspunkte gewonnen sind, (die unabhängig von den eben geschilderten physikalisch-chemischen Theorien an diejenigen Vorstellungen vom Zellstoffwechsel anknüpfen, die der sog. Seitenkettentheorie von Ehrlich zugrunde liegen. Dieselbe gipfelt ja bekanntlich in der Annahme, dass das lebende Zellprotoplasma über eine grosse Fülle vielgestaltiger, aber für die einzelne Zelle spezifischer Affinitäten zu Eiweisskörpern oder verwandten Substanzen verfügt, vermitteltst deren es dieselben zu verankern und zu assimilieren vermag.

Es ist Roemer (263), der von dem Gedanken ausgehend, dass seinerzeit möglichenfalls auch die Entstehung der Katarakt auf diesem Wege erklärt werden könne, uns hier die ersten experimentellen Grundlagen gegeben hat. Indem er nämlich die schon an früherer Stelle (S. 625) erwähnte Eigentümlichkeit des intraokularen Sekretionsorgans, die Cytotoxine normalerweise von den Augenflüssigkeiten fernzuhalten, als eine Schutzmassregel für die Linse deutete, kam er zu der Auffassung, dass die Entstehung der Katarakt vielleicht auf ein Versagen dieser Schutzvorrichtung und auf die damit geschaffene Angriffsmöglichkeit gewisser im Blute kreisender cytotoxischer Stoffe zurückzuführen sei. Sollte das Fundament für diese Hypothese geschaffen werden, so musste also folgerichtig der Nachweis erbracht werden, dass die Linse über entsprechende Affinitäten, d. h. sog. Rezeptoren, verfügt, die zur Verankerung von Cytotoxinen geeignet sind. Dieser Nachweis ist nun Roemer, wenigstens für eine bestimmte Gruppe von solchen Körpern, in der Tat gelungen, und wenn auch im einzelnen noch sehr viele und sehr wichtige Fragen der Beantwortung harren, so können wir doch sagen, dass hiermit die ersten Anfänge für eine Erforschung der Pathogenese der Katarakt von einem neuen Standpunkte aus gegeben sind.

Uns interessieren hier jedoch natürlich wesentlich diejenigen Resultate Roemers, die auf die normale Ernährung der Linse ein Licht zu werfen imstande sind. Da nämlich in den für die Linse in Betracht kommenden Nährflüssigkeiten solche Substanzen fehlen, die zu ihrer Verschmelzung mit den Zellen noch besonderer komplizierter Vorgänge (Komplementierung) bedürfen, so schloss Roemer hieraus, dass die normale Linsenernährung auf relativ einfachere Prozesse angewiesen sei, und es ergab sich daher die Folgerung, dass die Linse über sog. „Rezeptoren erster“ und vor allem über „Rezeptoren zweiter Ordnung“ verfügen müsse, bei denen zu dem Verankerungsprozess nur noch eine assimilierende oder fermentative Wirkung hinzukommt. Sind es doch überhaupt solche Rezeptoren zweiter Ordnung, denen wir nach der Ehrlichschen Theorie der Hauptsache nach die Assimilierung von Nährstoffen zuzuschreiben haben.

Für den, der weniger mit den Einzelheiten der Seitenkettentheorie vertraut ist, wird es nun befremdlich erscheinen, wenn Roemer hierfür den Beweis dadurch erbracht haben soll, dass er in dem Filtrat von Linseneiweisslösungen ein spezifisches Hämagglutinin für Kaninchenblut und ein spezifisches Antitetanolyisin nachgewiesen hat. Denn dass der Linse normalerweise nicht die Aufgabe zufallen kann, Kaninchenblutkörper zu agglutinieren oder die hämolytische Wirkung des Tetanusgiftes zu paralisieren, liegt auf der Hand. Es darf deshalb hier wohl darauf hingewiesen werden, dass auch die Antikörperbildung ihrem Wesen nach ein durchaus physiologischer Vorgang ist und nur in der Abstossung einer bestimmten, unseren Reaktionen zufällig gerade zugänglichen Gruppe von Rezeptoren aus der Fülle der normalerweise vorhandenen besteht. Denn die Rezeptoren sind keine Neubildungen, sondern stellen eben die normalen Seitenketten, d. h. die normalen dem Stoffwechsel dienenden, mit spezifischen Affinitäten begabten Bestandteile des Protoplasmas dar. Dass nun aus der ungeheuren Anzahl dieser Rezeptoren gerade solche gefunden werden sollten, die die normale Assimilierung der Eiweissstoffe besorgen, ist sehr unwahrscheinlich, um so unwahrscheinlicher, als aus dieser ganzen Gruppe bisher überhaupt nur die Präzipitine unserem Nachweis zugänglich sind. Wir müssen uns daher vorläufig damit begnügen, dass es überhaupt gelungen ist, wenigstens für irgendwelche Stoffe Rezeptoren von dem entsprechenden Bau nachzuweisen und dies ist mit den Roemerschen Untersuchungen geschehen.

Von besonderem Interesse ist übrigens hierbei noch, dass die nachgewiesenen Rezeptoren ganz spezifischer Natur sind, dass also z. B. das Hämagglutinin der Linse nur auf Kaninchenblutkörperchen, aber auf keine andere Blutart reagiert. Andererseits findet sich dieses Kaninchenblut-Agglutinin in allen Warmblüterlinsen der verschiedensten Spezies. Diese auffallende Erscheinung, sowie der Umstand, dass die Linsen bestimmte Komplemente des fötalen Serums weniger stark zu binden vermögen als die entsprechenden

des mütterlichen Serums könnte vielleicht den Gedanken nahe legen, dass die Linse als ein schon relativ in früher embryonaler Epoche fertig ausgebildetes Organ bezüglich seiner Eiweisstruktur noch auf einem primitiven und daher den verschiedenen Tierspezies gemeinsamen Standpunkt stehen geblieben sei.

Befinden wir uns also nach alledem zwar im Augenblick sicherlich noch in den ersten Anfängen eines Verständnisses vom Rezeptorenaufbau des Linsenprotoplasmas und stehen vor allem bis jetzt noch Untersuchungen darüber aus, wie sich in entsprechender Weise die intakte in der Kapsel befindliche Linse verhält, so ist doch der Weg vorgezeichnet, auf dem die weitere Forschung fortzuschreiten hat und noch einmal mag hervorgehoben werden, dass kaum ein anderes Organ in dem Maasse, wie gerade die Linse dank ihrer eigentümlichen Ernährungsbedingungen dazu geeignet ist, weitere Einblicke in den Zellstoffwechsel im Sinne der Ehrlichschen Anschauungen von der Zusammensetzung des lebenden Protoplasmas zu geben.

3. Der Stoffwechsel des Glaskörpers.

Wir haben nun noch mit einem Wort der Ernährungsvorgänge im Glaskörper zu gedenken. Hierüber ist allerdings so gut wie nichts zu sagen. Denn da der Glaskörper keine oder ganz vereinzelte fixe Zellen enthält und seine Fibrillen voraussichtlich keinem Wachstum und keiner Regeneration unterliegen, so kann im üblichen Sinne von einer „Ernährung“ des Glaskörpergewebes wohl kaum gesprochen werden.

Wohl aber wäre in Anlehnung an die Roemersche Hypothese von der Pathogenese der Katarakt daran zu denken, dass der Glaskörper ebenfalls, ja vielleicht in noch höherem Maasse, der Cytotoxinretention bedarf als die Linse. Es ist ja schon mehrfach erwähnt worden, dass die Reaktionserscheinungen nach Druckerniedrigung oder Reizen, wie wir sie vom Kammerwasser her kennen, an der Glaskörperflüssigkeit vermisst werden (Roemer [263], Verf. [343]). Es ist also selbst unter diesen abnormen Bedingungen bisher noch nicht gelungen, Antikörper vom Bau der Cytotoxine im Glaskörper nachzuweisen. Liegt hierin einerseits eine besondere Disposition zu schweren Entzündungen, die den Augenärzten aus dem ungünstigen Verlauf von Glaskörpereiterungen ja auch zur Genüge bekannt ist, so liegt doch auch andererseits der Gedanke nicht fern, dass diese Einrichtung vielleicht insofern nicht unzweckmässig ist, als dadurch cytotoxische Substanzen vom Glaskörper abgehalten werden. Denn es wäre nicht undenkbar, dass die aus der menschlichen Pathologie bekannte Einschmelzung des Glaskörpergerüsts (Synchisis) auf derartigen cytotoxischen Stoffen beruht. Vorderhand ist dies allerdings noch eine reine Hypothese.

Schlusswort.

Der Versuch, die in der vorstehenden Abhandlung wiedergegebenen Untersuchungsergebnisse eines umfangreichen Gebietes der Augenheilkunde unter bestimmte allgemeine physiologische Gesichtspunkte zu ordnen, hat es mit sich gebracht, dass des öfteren die rein referierende Darstellung verlassen worden und an deren Stelle — fast fürchte ich zu oft — die subjektive Auffassung des Referenten getreten ist. Dies war aber nicht zu umgehen, musste doch in mancher Hinsicht erst die Arbeit geleistet werden, die Beziehungen zu den in Frage kommenden allgemeinen Problemen aufzudecken. Daraus erklärt es sich auch, dass es nicht immer möglich gewesen ist, aus der Fülle des sich nicht selten widersprechenden und noch erhebliche Lücken aufweisenden Untersuchungs- und Beobachtungsmaterials überall zu einer klaren Übersicht zu gelangen. Sollte sich dieser Übelstand im letzten Hauptabschnitt des Referates besonders geltend gemacht haben, so wird er m. E. doch dadurch aufgewogen, dass wir uns hier auf einem produktiven Gebiete befinden, das noch zahlreiche wichtige Fragen in sich birgt, die erst in Zukunft zu beantworten sein werden. Hier eben eröffnet sich das Feld, auf dem sich die weiteren Untersuchungen über den intraokularen Flüssigkeitswechsel mit Erfolg bewegen werden.

Wenn es mir daher gelungen ist, einen ungefähren Überblick über das zu geben, was bisher geleistet worden ist, und zu zeigen, wie sehr gerade die durchsichtigen Organe des Auges dazu geeignet sind, auch weiterhin für die wichtigen Probleme des Zellstoffwechsels eins der besten Untersuchungsobjekte zu bilden, so würde ich im wesentlichen meine Aufgabe hiermit für erfüllt ansehen.

XI.

Die Reizleitungsvorgänge bei den Pflanzen.

I. Teil.

Das Vorkommen von Reizleitungsvorgängen bei den Pflanzen und die Methoden zu ihrem Nachweise.

Von

H. Fitting, Tübingen.

Mit zehn Abbildungen im Text.

Inhalts-Übersicht.

	Seite
Zitierte Literatur	685
Einleitung	695
Abschnitt I. Reizleitungen veranlasst durch Aussenreize	698
A. Reizleitungsvorgänge bei vielzelligen Pflanzen	698
1. Leitung von Stossreizen und ähnlichen Reizen	698
a) Mimosa (Mimosaceen)	698
b) Biophytum (Oxalidaceen)	701
c) Ranken	703
d) Dionaea, Aldrovanda	704
e) Blütenteile	706
2. Leitung von Kontaktreizen und chemischen Reizen	708
a) Drosera	708
b) Andere insektenfressende Pflanzen	712
3. Leitung tropistischer Reize	713
a) Tropismen an oberirdischen Organen	713
a) Haptotropismus und Chemotropismus bei Drosera	713
b) Haptotropismus der Ranken	714
c) Haptotropismus bei Pilzen	716
d) Phototropismus	717
β) Tropismen der Wurzeln	720
a) Phototropismus	720
b) Traumatotropismus	721

	Seite
c) Haptotropismus	721
d) Hydrotropismus	722
e) Galvanotropismus	722
f) Rheotropismus	722
g) Thermotropismus, Chemotropismus	723
h) Geotropismus	723
4. Leitung des Wundreizes	732
a) Auslösung von Hemmungen und Beschleunigungen	732
b) Auslösung von Traumataxis	734
c) Auslösung von Plasmaströmung	734
d) Auslösung formativer Prozesse	735
B. Reizleitungsvorgänge bei einzelligen Pflanzen	736
Abschnitt II. Reizleitungen veranlasst durch Innenreize	737
1. Bei Korrelationen zwischen den Teilen der bestäubten Blüte	738
2. Bei Umstimmungen der tropistischen Eigenschaften von Pflanzenorganen durch Änderung der inneren Beziehungen zu anderen Organen	743
a) Gelenkpflanzen	743
b) Graskeimblätter	745
c) Blüten- und Fruchstiele	745
d) Seitenorgane	746
α) Seitensprosse	746
β) Nebenwurzeln	748
γ) Blätter	748
δ) Exotropie	749
3. Bei Auslösung formativer Prozesse	750
a) „Morphästhesie“	750
b) Polarität (Verticibasalität)	751
c) Andere Regenerationsvorgänge	752
d) Innere Ausbildung der Organe	753
4. Bei Wachstumskorrelationen	754
5. Bei Korrelationen zwischen den Teilen der Zelle	756
Abschnitt III. Gründe für eine weitere Verbreitung der Reizleitungsvorgänge in der Pflanze	759

Zitierte Literatur.

Die mit einem Stern versehenen Arbeiten konnte ich mir trotz mancher Bemühungen nicht im Original zugänglich machen. Ihr Inhalt wurde nur nach Referaten berücksichtigt.

- *1891. Acqua, C., Contribuzione alla conoscenza della cellula vegetale. Malpighia. 5, 3 ff. 1891.
1876. Balfour, Thos. A. G., Account of some experiments on *Dionaea muscipula*. Transact. and proceed. of the botanic. soc. Edinburgh. 12, 334 ff. 1876.
1894. Barth, R., Die geotropischen Wachstumskrümmungen der Knoten. Leipzig. Dissert. 1894.
1871. Batalin, A., Neue Beobachtungen über die Bewegungen der Blätter bei *Oxalis*. Flora 54, 241 ff. 1871.
1877. — Mechanik der Bewegungen der insektenfressenden Pflanzen. Flora 60, 33 ff. 1877.

1904. Bennett, M. E., Are roots aerotropic? *Botanical Gazette*. **37**, 241 ff. 1904.
1866. Bert, Paul, Recherches sur les mouvements de la sensitive (*Mimosa pudica* L.). Mémoires de la soc. des sciences phys. et nat. Bordeaux. **4**, 11 ff. 1866.
1887. Boehm, J., Über die Respiration der Kartoffel. *Botanische Zeitung*. **45**, 681 ff. 1887.
1897. Boirivant, M. A., Recherches sur les organes de remplacement chez les plantes. *Annales des sciences naturelles. Botanique*. Ser. 8. **5**, 309 ff. 1897.
1899. Borzi, A., L'apparato di moto delle Sensitive. *Rivista di Scienze Biologiche*. **4**. 1899. Sep.-Abdr.
1904. Bruck, W. F., Untersuchungen über den Einfluss von Aussenbedingungen auf die Orientierung der Seitenwurzeln. *Zeitschr. f. allg. Physiol.* **3**. 1904.
- 1884a. Brunchorst, J., Die Function der Spitze bei den Richtungsbewegungen der Wurzeln. I. Geotropismus. *Ber. d. deutsch. bot. Gesellsch.* **2**, 78 ff. 1884.
- 1884b. — Über die Function der Spitze bei den Richtungsbewegungen der Wurzeln. II. Galvanotropismus. *Ber. d. deutsch. bot. Gesellsch.* **2**, 204 ff. 1884.
1885. Bütschli, O., Einige Bemerkungen über gewisse Organisationsverhältnisse der sog. Cilioflagellaten und der Noctiluca. *Morpholog. Jahrb.* **10**, 529 ff. 1885.
1882. Burgerstein, A., Über das Empfindungsvermögen der Wurzelspitze. 18. Jahresber. d. Leopoldsd. Kommunal-Real- und Obergymnasium. Wien 1882. S. 16 ff.
1893. Busse, W., Beiträge zur Kenntniss der Morphologie und Jahresperiode der Weisstanne (*Abies alba* Mill.). *Flora* **77**, 113 ff. 1893.
1873. Ciesielski, Th., Untersuchungen über die Abwärtskrümmung der Wurzel. *Cohns Beiträge zur Biolog. d. Pflanzen*. **1**, Heft 2. 1 ff. 1873.
1892. Clark, Jas., Experimental observations on the function of the nucleus in the vegetable cell. Report of the british associat. for the advancement of science. Edinburgh 1892. S. 761.
1875. Cohn, F., Über die Function der Blasen von *Aldrovanda* und *Utricularia*. *Cohns Beiträge zur Biolog. d. Pflanzen*. **1**, Heft 3. 71 ff. 1875.
1900. Copeland, E. B., Studies on the geotropism of stems. *Botanic. Gazette*. **29**, 185 ff. 1900.
1901. — Studies on the geotropism of stems II. *Botanical Gazette*. **31**, 410 ff. 1901.
1903. — Positive geotropism in the petiole of the cotyledon. *Botanic. Gazette*. **33**, 62 ff. 1903.
1895. Czapek, F., Untersuchungen über Geotropismus. *Jahrb. f. wissensch. Botanik*. **27**, 243 ff. 1895.
- 1895a. — Über die Richtungsursachen der Seitenwurzeln und einiger anderer plagiotroper Pflanzenteile. Sitzber. d. k. Akad. d. Wiss. Wien. Math.-nat. Kl. **104**, Abtlg. I. 1197 ff. 1895.
- 1895b. — Über Zusammenwirken von Heliotropismus und Geotropismus. Sitzber. d. k. Akad. d. Wiss. Wien. Math.-nat. Kl. **104**, Abtlg. I. 337 ff. 1895.
1897. — Über einen Befund an geotropisch gereizten Wurzeln. *Ber. d. deutsch. bot. Gesellschaft* **15**, 516 ff. 1897.
1898. — Weitere Beiträge zur Kenntniss der geotropischen Reizbewegungen. *Jahrb. f. wiss. Botanik*. **32**, 175 ff. 1898.
1900. — Über den Nachweis der geotropischen Sensibilität der Wurzelspitze. *Jahrb. f. wiss. Botanik*. **35**, 313 ff. 1900.
1901. — Über den Vorgang der geotropischen Reizperception in der Wurzelspitze. *Berichte d. deutsch. bot. Gesellsch.* **19**, Generalvers.-Heft. 116 ff. 1901.
- 1901a. — Der Kohlenhydrat-Stoffwechsel der Laubblätter im Winter. *Ber. d. deutsch. bot. Ges.* **19**, 120 ff. 1901.
1902. — Stoffwechselprozesse in der geotropisch gereizten Wurzelspitze und in phototropisch sensiblen Organen. *Ber. d. deutsch. botan. Gesellsch.* **20**, 464 ff. 1902.
1905. — The anti ferment reaction in tropistic movements of plants. *Annals of botany*. **19**, 75 ff. 1905.
1876. Darwin, Ch., Insektenfressende Pflanzen. Übersetzt von V. Carus. Stuttgart 1876.
- 1876a. — Die Bewegungen und die Lebensweise der kletternden Pflanzen. Übersetzt von V. Carus. Stuttgart 1876.

1877. Darwin, Ch., Die verschiedenen Einrichtungen, durch welche Orchideen von Insekten befruchtet werden. Übersetzt von V. Carus. Stuttgart 1877.
1878. — Das Variiren der Thiere und Pflanzen. Übersetzt von V. Carus. Stuttgart 1878. Bd. 1.
1881. — Das Bewegungsvermögen der Pflanzen. Übersetzt von V. Carus. Stuttgart 1881.
1876. Darwin, Fr., The process of aggregation in the tentacles of *Drosera rotundifolia*. Quarterly journ. of microsc. science. 16, 309 ff. 1876.
1882. — On the connection between geotropism and growth. Journ. of the Linnean soc. Botany. 19, 218 ff. 1881/82.
1899. — On geotropism and the localisation of the sensitive region. Annals of botany. 18, 567 ff. 1899.
1902. — On a method of investigating the gravitational sensitiveness of the root-tip. Journ. of the Linnean soc. Botany. 35, 266 ff. 1901/1904.
1894. von Derschau, M., Einfluss von Kontakt und Zug auf rankende Blattstiele. Inaug.-Diss. Leipzig 1894.
1904. — Wanderung nukleolarer Substanz während der Karyokinese und in lokal sich verdickenden Zellen. Ber. d. deutsch. bot. Gesellsch. 22, 400 ff. 1904.
1882. Detlefsen, E., Über die von Ch. Darwin behauptete Gehirnfunktion der Wurzelspitzen. Arbeit. d. botan. Institut. Würzburg. 2, 627 ff. 1882.
1824. Dutrochet, H., Observations sur les mouvements de la sensitive (*Mimosa pudica*). Recherches anatom. et physiol. sur la structure intime des animaux et des végétaux. Paris 1824. S. 52 ff.
1837. — De l'excitabilité végétale et des mouvements dont elle est la source. Mém. pour servir à l'histoire anatom. et physiol. des végét. et des anim. Paris 1837.
1880. Elfving, F., Über einige horizontal wachsende Rhizome. Arbeit. des bot. Institut. Würzburg. 2, 489 ff. 1880.
1882. — Über eine Wirkung des galvanischen Stromes auf wachsende Wurzeln. Botanische Zeitung. 40, 257 ff. 1882.
1882. Engelmann, Th. W., Über Licht- und Farbenperception niederster Organismen. Archiv f. d. gesamte Physiologie. 29, 387 ff. 1882.
1901. Ernst, A., Beiträge zur Kenntnis der Entwicklung des Embryosackes und des Embryo (Polyembryonie) von *Tulipa Gesneriana* L. Flora 88, 37 ff. 1901.
1884. Errera, L., Die grosse Wachstumsperiode bei den Fruchträgern von *Phycomyces*. Botanische Zeitung. 42, 497 ff. 1884.
1898. Ewart, A. J., On contact irritability. Annales du jardin botanique de Buitenzorg. 15, 187 ff. 1898.
1903. — On the physics and physiology of protoplasmic streaming in plants. Oxford 1903.
1904. Fenner, C. A., Beiträge zur Kenntnis der Anatomie, Entwicklungsgeschichte und Biologie der Laubblätter und Drüsen einiger Insektivoren. Flora 93, 335 ff. 1904.
1884. Firtsch, G., Zur Kenntnis der geotropischen Reizbarkeit der Wurzelspitze. Ber. d. deutsch. bot. Gesellsch. 2, 248 ff. 1884.
1895. Fischer, A., Untersuchungen über Bakterien. Jahrb. f. wissenschaft. Botanik. 27, 1 ff. 1895.
1902. Fitting, H., Untersuchungen über den Haptotropismus der Ranken. Vorläuf. Mitteilung. Ber. d. deutsch. bot. Gesellsch. 20, 373 ff. 1902.
1903. — Untersuchungen über den Haptotropismus der Ranken. Jahrb. f. wissenschaft. Botanik. 38, 545 ff. 1903.
1904. — Weitere Untersuchungen zur Physiologie der Ranken nebst einigen neuen Versuchen über die Reizleitung bei *Mimosa*. Jahrb. f. wissenschaft. Botanik. 39, 424 ff. 1904.
1905. — Untersuchungen über den geotropischen Reizvorgang. Jahrb. f. wissenschaft. Botanik. 41, 221 ff. 1905.
1872. Frank, B., Über die Veränderung der Lage der Chlorophyllkörner und des Protoplasmas in der Zelle und deren innere und äussere Ursachen. Jahrb. f. wissenschaft. Botanik. 8, 216 ff. 1872.

- 1872a. Frank, B., Über die Lage und die Richtung schwimmender und submerser Pflanzentheile. Cohns Beiträge zur Biologie der Pflanzen. 1. Heft 2, 31 ff. 1872.
1844. Gärtner, C. F., Versuche und Beobachtungen über die Befruchtungsorgane der vollkommeneren Gewächse. Stuttgart 1844.
1849. — Versuche und Beobachtungen über die Bastarderzeugung im Pflanzenreich. Stuttgart 1849.
1898. Ganong, W. F., Upon polyembryony and its morphology in *Opuntia vulgaris*. Botanical Gazette. 25, 220 ff. 1898.
1886. Gardiner, W., On the phenomena accompanying stimulation of the gland-cells in the tentacles of *Drosera dichotoma*. Proceedings of the roy. society London. 39, 229 ff. 1886.
1890. Gerassimoff, J., Einige Bemerkungen über die Function des Zellkerns. Bull. d. l. Soc. Imp. d. Nat. d. Moscou. N. S. 4, 548 ff. 1890.
1892. — Über die kernlosen Zellen bei einigen Conjugaten. Bull. d. l. Soc. Imp. d. Nat. d. Moscou. N. S. 6, 109 ff. 1892.
1880. Goebel, K., Beiträge zur Morphologie und Physiologie des Blattes. Botanische Zeitung. 38, 753 ff. 1880.
1884. — Über die gegenseitigen Beziehungen der Pflanzenorgane. Sammlung gemeinverst. wiss. Vorträge von R. Virchow u. Fr. v. Holtzendorff. XIX. Ser. Heft 453.
1891. — Pflanzenbiologische Schilderungen. 2. Marburg 1891.
1902. — Über Regeneration im Pflanzenreich. Biologisches Zentralblatt. 22, 385 ff. 1902.
1886. Gruber, A., Beiträge zur Kenntniss der Physiologie und Biologie der Protozoen. Ber. d. naturforsch. Gesellsch. zu Freiburg i. B. 1, 33 ff. 1886.
1887. — Kleinere Mittheilungen über Protozoenstudien. Ber. d. naturforsch. Gesellsch. zu Freiburg i. B. 2, 89 ff. 1887.
1905. Guttenberg, H. R. von, Die Lichtsinnesorgane der Laubblätter von *Adoxa Moschatellina* L. und *Cynocrambe prostrata* Gärtn. Ber. d. deutsch. bot. Gesellsch. 23, 265 ff. 1905.
1887. Haberlandt, G., Über die Beziehungen zwischen Function und Lage des Zellkernes bei den Pflanzen. Jena 1887.
1889. — Über Einkapselung des Protoplasmas mit Rücksicht auf die Function des Zellkernes. Sitzber. d. k. Akad. Wien. Math.-nat. Kl. 98, Abtlg. I, 190 ff. 1889.
1890. — Das reizleitende Gewebesystem der Sinnpflanze. Leipzig 1890.
1898. — Über die Reizbewegungen und die Reizfortpflanzung bei *Biophytum sensitivum* DC. Annales du jardin botanique de Buitenzorg. 2. Suppl. 33 ff. 1898.
1901. — Sinnesorgane im Pflanzenreich zur Perception mechanischer Reize. Leipzig 1901.
1903. — Zur Statolithentheorie des Geotropismus. Jahrb. f. wissensch. Botanik. 33, 447 ff. 1903.
1904. — Die Perception des Lichtreizes durch das Laubblatt. Ber. d. deutsch. bot. Gesellsch. 22, 105 ff. 1904.
1905. — Die Lichtsinnesorgane der Laubblätter. Leipzig 1905.
1890. Hansgirg, A., Über die Verbreitung der reizbaren Staubfäden und Narben, sowie der sich periodisch oder bloß einmal öffnenden und schliessenden Blüten. Botan. Zentralblatt. 43, 403 ff. 1890.
- 1890a. — Über die Verbreitung der karpotropischen Nutationskrümmungen der Kelch-, Hüll- und ähnlicher Blätter und der Blütenstiele. Berichte d. deutsch. bot. Gesellsch. 8, 345 ff. 1890.
1893. — Phytodynamische Untersuchungen. (Physiolog. u. phycophytologische Untersuchungen. Prag 1893. Teil I.)
- *1896. Hart, J. H., Mechanical action and irritability in the flowers of *Catasetum tridentatum* Hook. Bull. Miscell. Inform. Roy. bot. Gard. of Trinidad. 2, 225 ff. 1896. (Ref. siehe Botanical Gazette. 22, 505. 1896.)
1892. Hauptfleisch, P., Untersuchungen über die Strömung des Protoplasmas in behäuteten Zellen. Jahrb. f. wiss. Botanik. 24, 173 ff. 1892.

1874. Heckel, E., Du mouvement dans les stigmates bilabiés des Scrophularinées, des Bignoniacées et des Sésamées. Comptes rendus de l'Acad. des sciences Paris. 79, 702 ff. 1874.
1897. Hegelmaier, F., Zur Kenntniss der Polyembryonie von *Allium odorum* L. Botanische Zeitung. 55, 133 ff. 1897.
1896. Hering, F., Über Wachsthumscorrelationen in Folge mechanischer Hemmung des Wachsens. Jahrb. f. wissensch. Botanik. 29, 132 ff. 1896.
1904. Hering, G., Untersuchungen über das Wachstum inversgestellter Pflanzenorgane. Jahrb. f. wissensch. Botanik. 40, 499 ff. 1904.
1863. Hildebrand, F., Die Fruchtbildung der Orchideen, ein Beweis für die doppelte Wirkung des Pollen. Botanische Zeitung. 21, 329 ff. 1863.
1865. — Bastardirungsversuche an Orchideen. Botanische Zeitung. 23, 245 ff. 1865.
1896. — Einige biologische Beobachtungen. Ber. d. deutsch. bot. Gesellsch. 14, 324 ff. 1896.
1890. Hofer, B., Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Kerns auf das Protoplasma. Jenaische Zeitschr. f. Naturw. 24, 105 ff. 1890.
1868. Hofmeister, W., Allgemeine Morphologie der Gewächse. Leipzig 1868.
1897. Huie, L., Changes in the cell-organs of *Drosera rotundifolia*, produced by feeding with egg-albumen. Quarterly journal of microsc. science. N. S. 39, 387 ff. 1897.
1898. — Changes in the gland-cells of *Drosera* produced by various food-materials. Annals of botany. 12, 560 ff. 1898.
1899. — Further study of cytological changes produced in *Drosera*. II. Quarterly journal of microsc. science. N. S. 42, 203 ff. 1899.
1891. Jost, L., Über Dickenwachsthum und Jahresringbildung. Botanische Zeitung. 49, 485 ff. 1891.
1893. — Über Beziehungen zwischen der Blattentwicklung und der Gefässbildung in der Pflanze. Botanische Zeitung. 51, 89 ff. 1893.
1900. Juel, H. O., Untersuchungen über den Rheotropismus der Wurzeln. Jahrb. f. wissensch. Botanik. 34, 507 ff. 1900.
1861. Kabsch, W., Anatomische und physiologische Untersuchungen über einige Bewegungserscheinungen im Pflanzenreiche. Botanische Zeitung. 19, 345 ff. 1861.
1888. Karsten, G., Über die Entwicklung der Schwimmblätter bei einigen Wasserpflanzen. Botanische Zeitung. 45, 565 ff. 1888.
1890. Keller, J. A., Über Protoplasma-Strömung im Pflanzenreich. Inaug.-Diss. Zürich 1890.
1882. Kirchner, O., Über die Empfindlichkeit der Wurzelspitze für die Einwirkung der Schwerkraft. Programm zur 64. Jahresfeier d. k. Württemb. landwirtsch. Akad. Hohenheim. Stuttgart 1882.
1883. — Zum Wachsthum decapitirter Wurzeln. Ber. d. deutsch. bot. Gesellsch. 1, 540 ff. 1883.
1887. Klebs, G., Über den Einfluss des Kernes in der Zelle. Biolog. Zentralblatt. 7, 161 ff. 1887.
1888. — Beiträge zur Physiologie der Pflanzenzelle. Untersuchungen aus dem botan. Institut Tübingen. 2, 489 ff. 1886/1888.
1903. — Willkürliche Entwicklungsänderungen bei Pflanzen. Jena 1903.
1906. Knight, Th. A., Über die Richtung der jungen Wurzel und des jungen Stengels bei der Keimung. (Ostwalds Klassiker d. exakten Wissensch. Nr. 62. S. 1 ff.)
1894. Kny, L., On correlation in the growth of roots and shoots. Annals of botany. 8, 265 ff. 1894.
1901. — On correlation in the growth of roots and shoots. II. Annals of botany. 15, 613 ff. 1901.
1903. Koernicke, M., Der heutige Stand der pflanzlichen Zellforschung. Ber. d. deutsch. bot. Gesellsch. 21, Generalv.-Heft 66 ff. 1903.
1894. Kohl, F. G., Die Mechanik der Reizkrümmungen. Marburg 1894.
1900. — Die paratonischen Wachsthumskrümmungen der Gelenkpflanzen. Botanische Zeitung. 58, 1 ff. 1900.

1897. Kolkwitz, R., Die Bewegungen der Schwärmer, Spermatozoiden und Plasmodien und ihre Abhängigkeit von äusseren Faktoren. Sammelreferat (1885—1896). Bot. Zentralblatt. 70, 184 ff. 1897.
1883. Krabbe, G., Zur Frage nach der Funktion der Wurzelspitze. Ber. d. deutsch. bot. Gesellsch. 1, 226 ff. 1883.
1884. — Nochmals zur Frage nach der Funktion der Wurzelspitze. Ber. d. deutsch. bot. Gesellsch. 2, 196 ff. 1884.
1889. — Zur Kenntniss der fixen Lichtlage der Laubblätter. Jahrb. f. wissenschaft. Botanik. 20, 211 ff. 1889.
1878. Kraus, C., Ursachen der Richtung wachsender Laubspresse. Flora. 61, 321 ff. 1878.
1880. — Über innere Wachstumsursachen. Flora. 63, 33 ff. 1880.
1904. Kretschmar, P., Über Entstehung und Ausbreitung der Plasmaströmung in Folge von Wundreiz. Jahrb. f. wissenschaft. Botanik. 39, 273 ff. 1904.
1908. Küster, E., Pathologische Pflanzenanatomie. Jena 1908.
1882. Kunkel, A., Über elektromotorische Wirkungen an unverletzten lebenden Pflanzentheilen. Arbeit. d. bot. Instituts Würzburg. 2, 1 ff. 1882.
1851. Kunze, G., Einige Fälle von Umwandlungen der Nebenachsen in Hauptachsen bei den Abietineen. Flora. 84, 145 ff. 1851.
1885. Lengerken, A. von, Die Bildung der Haftballen an den Ranken einiger Arten der Gattung Ampelopsis. Botanische Zeitung. 43, 337 ff. 1885.
1896. Lidforss, B., Zur Physiologie und Biologie der wintergrünen Flora. Botanisches Zentralblatt. 68, 33 ff. 1896.
1905. Lilienfeld, M., Über den Chemotropismus der Wurzel. Ber. d. deutsch. bot. Gesellsch. 23, 91 ff. 1905.
1699. Loeb, J., Warum ist die Regeneration kernloser Protoplasmastücke unmöglich oder erschwert? Archiv für Entwicklungsmechanik. 8, 689 ff. 1899.
1897. Mac Dougal, D. T., The curvature of roots. Botanical Gazette. 23, 307 ff. 1897.
1899. — Transmission of impulses in Biophytum. Botanisches Zentralblatt. 77, 297 ff. 1899.
1892. Macfarlane, J. M., Contributions to the history of *Dionaea muscipula* Ellis. Contribut. from the botan. laboratory University Pennsylvania. 1, 7 ff. 1892.
1894. Massart, J., La recapitulation et l'innovation en embryologie végétale. Bull. de la soc. royale de botanique de Belgique. 33. 1894. T. I.
1898. — La cicatrisation chez les végétaux. Mém. couronn. et autres mém. publ. par l'acad. roy. de Belgique. 57, 1 ff. 1898.
1902. — Sur l'irritabilité des plantes supérieures. I, II, III. Mém. couronn. et autres mém. publ. par l'acad. roy. de Belgique. 62. 1902.
- 1902a. — Sur la pollination sans fécondation. Bull. du jardin botanique de l'état à Bruxelles. 1, fasc. 3, 89 ff. 1902.
1903. — Comment les plantes vivaces maintiennent leur niveau souterrain. Bull. du jardin botanique de l'état à Bruxelles. 1, fasc. 4, 1 ff. 1903.
1894. Meissner, R., Beitrag zur Frage nach den Orientierungsbewegungen zygomorpher Blüten. Botanisches Zentralblatt. 60, 1 ff. 1894.
1886. Mellink, J. F. A., Zur Thyllenfrage. Botanische Zeitung. 44, 745 ff. 1886.
1839. Meyen, F. J. F., Neues System der Pflanzen-Physiologie. 3. 1839.
1899. Mische, H., Histologische und experimentelle Untersuchungen über die Anlage der Spaltöffnungen einiger Monokotylen. Botanisches Zentralblatt. 78, 321 ff. 1899.
1901. — Über die Wanderungen des pflanzlichen Zellkernes. Flora, 88, 105 ff. 1901.
1902. — Über correlative Beeinflussung des Geotropismus einiger Gelenkpflanzen. Jahrb. f. wissenschaft. Botanik. 37, 527 ff. 1902.
1827. Mohl, H., Über den Bau und das Winden der Ranken und Schlingpflanzen. Tübingen 1827.
1883. Molisch, H., Über das Längenwachsthum geköpfter und unverletzter Wurzeln. Ber. d. deutsch. bot. Gesellsch. 1, 362 ff. 1883.

- 1883a. Molisch, H., Untersuchungen über den Hydrotropismus. Sitzber. d. k. Akad. Wien. Math.-nat. Kl. 88, Abtlg. I, 897 ff. 1883.
1884. — Über die Ablenkung der Wurzeln von ihrer normalen Wachstumsrichtung durch Gase (Äerotropismus). Ber. d. deutsch. bot. Gesellsch. 2, 160 ff. 1884.
- 1884a. — Über die Ablenkung der Wurzeln von ihrer normalen Wachstumsrichtung durch Gase (Äerotropismus). Sitzber. d. Kais. Akad. d. Wiss. Wien. Math.-nat. Kl. 90, Abtlg. I, 111 ff. 1884.
1888. — Zur Kenntnis der Thyllen, nebst Beobachtungen über Wundheilung in der Pflanze. Sitzber. d. k. Akad. Wien. Math.-nat. Kl. 97, Abtlg. I, 264 ff. 1888.
1904. — Über eine auffallend rasche autonome Blattbewegung bei *Oxalis hedysaroides* H. B. K. Ber. d. deutsch. bot. Gesellsch. 22, 372 ff. 1904.
1841. Morren, Ch., Recherches sur le mouvement et l'anatomie des étamines du *Sparmannia africana*. Nouveaux mémoires de l'acad. de Bruxelles. 14. 1841.
1887. Müller, O., Untersuchungen über die Ranken der Cucurbitaceen. Cohns Beiträge z. Biologie der Pflanzen. 4, 97 ff. 1887.
1888. Müller-Hettlingen, J., Über galvanische Erscheinungen an keimenden Samen. Archiv f. d. gesamte Physiologie. 31, 193 ff. 1888.
1898. Müller-Thurgau, H., Abhängigkeit der Ausbildung der Traubenbeeren und einiger anderer Früchte von der Entwicklung der Samen. Landwirtschaftl. Jahrb. der Schweiz 135 ff. 1898.
1876. Munk, H., Die elektrischen und Bewegungserscheinungen am Blatte der *Dionaea muscipula*. Leipzig 1876.
1896. Nagel, W. A., Der Lichtsinn augenloser Tiere. Jena 1896.
1900. Němec, B., Über die Art der Wahrnehmung des Schwerkraftreizes bei den Pflanzen. Ber. d. deutsch. bot. Gesellsch. 18, 241 ff. 1900.
- 1901a. — Der Wundreiz und die geotropische Krümmungsfähigkeit der Wurzeln. Fünfstücks Beiträge zur wissensch. Botanik. 4, 186 ff. 1901.
- 1901b. — Über die Wahrnehmung des Schwerkraftreizes bei den Pflanzen. Jahrb. f. wissensch. Botanik. 86, 80 ff. 1901.
- 1901c. — Die Reizleitung und die reizleitenden Strukturen bei den Pflanzen. Jena 1901.
1902. — Die Perception des Schwerkraftreizes bei den Pflanzen. Ber. d. deutsch. bot. Gesellsch. 20, 339 ff. 1902.
1904. — Einiges über den Geotropismus der Wurzeln. Beihefte zum botan. Zentralblatt. 17, 45 ff. 1904.
- 1904a. — Die Stärkescheide der Cucurbitaceen. Bull. internat. de l'académ. des sciences de Bohême. 1904. Sep.-Abdr.
1905. — Über Regenerationerscheinungen an angeschnittenen Wurzelspitzen. Ber. d. deutsch. botan. Gesellsch. 23, 113 ff. 1905.
1898. Nestler, A., Über die durch Wundreiz bewirkten Bewegungserscheinungen des Zellkernes und des Protoplasmas. Sitzber. d. kais. Akad. Wien. Math.-nat. Kl. 107, Abt. I. 708 ff. 1898.
1902. Newcombe, F. C., The rheotropism of roots. Botanic Gazette. 33, 177 ff. 1902.
- 1902a. — The sensory zone of roots. Annals of botany. 16, 429 ff. 1902.
- 1902b. — Sachs' angebliche thigmotropische Kurven an Wurzeln waren traumatisch. Beihefte z. botan. Zentralblatt. 12, 243 ff. 1902.
1904. — Thigmotropism of terrestrial roots. Beihefte zum botan. Zentralblatt. 17, 61 ff. 1904.
1860. Nitschke, Th., Über die Reizbarkeit der Blätter von *Drosera rotundifolia*. Botanische Zeitung. 18, 229 ff. 1860.
1885. Noll, F., Über die normale Stellung zygomorpher Blüten und ihre Orientierungsbewegungen zur Erreichung derselben. Arbeiten des botan. Instituts Würzburg. 3, 189 ff. 315 ff. 1885.
1892. — Die Orientierungsbewegungen dorsiventraler Organe. Flora, 76, 265 ff. 1892.
1894. — Eine neue Eigenschaft des Wurzelsystems. Botan. Zentralbl. 60, 129 ff. 1894.

1900. Noll, F., Über die Körperform als Ursache von formativen und Orientierungsreizen. Sitzber. d. niederrh. Gesellsch. f. Natur- u. Heilkunde Bonn. S. 1 ff. 1900.
- 1900a. — Über den bestimmenden Einfluss von Wurzelkrümmungen auf Entstehung und Anordnung der Seitenwurzeln. Thiels Landwirtsch. Jahrb. 29, 361 ff. 1900.
1902. — Zur Keimungs-Physiologie der Cucurbitaceen. Thiels Landwirtsch. Jahrb. 30, Ergzgsbd. III. 145 ff. 1902.
- 1902a. — Über Fruchtbildung ohne vorausgegangene Bestäubung (Parthenocarpie) bei der Gurke. Sitzber. d. Niederrh. Gesellsch. f. Natur- u. Heilkunde Bonn. 1902.
1887. Oliver, F. W., On the sensitive labellum of *Masdevallia muscosa* Rch. f. Annals of botany. 1, 237 ff. 1887.
- 1887a. — Über Fortleitung des Reizes bei reizbaren Narben. Vorläuf. Mitteilg. Ber. d. deutsch. botan. Gesellsch. 5, 162 ff. 1887.
1859. Oudemans, C. A. J. A., Over de prikkelbaarheid de bladen van *Dionaea muscipula* Ellis. Verslagen en mededeelingen d. koninkl. Akad. v. Wetensch. Amsterdam. Natuurkunde. 9, 320 ff. 1859.
1889. Palla, E., Über Zellhautbildung und Wachsthum kernlosen Protoplasmas. Vorläuf. Mitteilg. Ber. d. deutsch. bot. Gesellsch. 7, 330 ff. 1889.
1890. — Beobachtungen über Zellhautbildung an des Zellkernes beraubten Protoplasten. Flora 73, 314 ff. 1890.
1871. Pfeffer, W., Studien über Symmetrie und spezifische Wachstumsursachen. Arbeiten des botan. Instituts Würzburg. 1, 77 ff. 1871.
1873. — Physiologische Untersuchungen. Leipzig 1873.
- 1873a. — Über Fortpflanzung des Reizes bei *Mimosa pudica*. Jahrb. f. wissenschaft. Botanik. 9, 308 ff. 1873.
1884. — Lokomotorische Richtungsbewegungen durch chemische Reize. Unters. aus d. botan. Institut. Tübingen. 1, 363 ff. 1884.
1885. — Zur Kenntniss der Kontaktreize. Untersuchungen aus d. botan. Institute Tübingen. 1, 483 ff. 1885.
1890. — Zur Kenntniss der Plasmahaut und der Vacuolen nebst Bemerkungen über den Aggregatzustand des Protoplasmas und über osmotische Vorgänge. Abhandlgn. d. math.-phys. Kl. d. k. Sächs. Gesellsch. d. Wiss. 16, 185 ff. 1890.
1894. — Geotropic sensitiveness of the root-tip. Annals of botany. 8, 317 ff. 1894.
- 1894a. — Über die geotropische Sensibilität der Wurzelspitze. Ber. d. k. Sächs. Gesellsch. d. Wiss. Leipzig. Math.-nat. Kl. 46, 168 ff. 1894.
1896. — Über die Steigerung der Athmung und der Wärmeproduktion nach Verletzung lebensthätiger Pflanzen. Ber. d. k. Sächs. Gesellsch. d. Wiss. Leipzig. Math.-nat. Kl. 48, 334 ff. 1896.
- 1896a. — Über den Einfluss des Zellkerns auf die Bildung der Zellhaut. Ebenda 505 ff.
1904. — Pflanzenphysiologie. 2. Aufl. 2. Leipzig 1904.
1904. Piccard, A., Neue Versuche über die geotropische Sensibilität der Wurzelspitze. Jahrb. f. wissenschaft. Botanik. 40, 94 ff. 1904.
1904. Plowman, A. B., Electrotropism of roots. The american journal of science. 4. ser. 18, 228 ff. 1904.
1900. Pollock, J. B., The mechanism of root curvature. Botanical Gazette. 29, 1 ff. 1900.
1874. Prillieux, Ed., Sur les conditions qui déterminent le mouvement des grains de chlorophylle dans les cellules de *Elodea canadensis*. Comptes rendus. 78, 750 ff. 1874.
1903. Prowazek, Studien zur Biologie der Zelle. Zeitschr. f. allgem. Physiologie. 2. 1903.
1904. Raunkiaer, C., Comment les plantes géophytes à rhizomes apprécient la profondeur où se trouvent placés leurs rhizomes. Bullet. de l'acad. royale d. sciences de Danemark. 1094. Nr. 5. S. 329 ff.
1885. Reiche, C., Über anatomische Veränderungen, welche in den Perianthkreisen der Blüten während der Entwicklung der Frucht vor sich gehen. Jahrb. f. wissenschaft. Botanik. 16, 638 ff. 1885.

1887. Reiche, C., Beiträge zur Anatomie der Inflorescenzachsen. Ber. d. deutsch. botan. Gesellsch. 5, 310 ff. 1887.
1878. Reinke, J., Über eine Fortpflanzung des durch die Befruchtung erzeugten Wachstums-Reizes auf vegetative Glieder. Nachr. d. k. Gesellsch. d. Wiss. Göttingen. S. 473 ff. 1878.
1896. Richards, H. M., The respiration of wounded plants. Annals of botany. 10, 531 ff. 1896.
1897. — The evolution of heat by wounded plants. Annals of botany. 11, 29 ff. 1897.
1902. Richter, E., Zur Frage nach der Function der Wurzelspitze. Inaug.-Dissert. Freiburg i. Breisg. Wien 1902.
1899. Rimbach, A., Das Tiefenwachstum der Rhizome. Fünfstück's Beiträge z. wissenschaftl. Botanik. 3, 177 ff. 1899.
- *1899. Rosenberg, O., Physiologisch-cytologische Untersuchungen über *Drosera rotundifolia* L. Upsala 1899.
1782. Roth, A. W., Beiträge zur Botanik. Bremen. 1. 1782.
1892. Rothert, W., Über die Fortpflanzung des heliotropischen Reizes. Ber. d. deutsch. bot. Gesellsch. 10, 374 ff. 1892.
1894. — Über Heliotropismus. Cohns Beiträge zur Biologie d. Pflanzen. 7, 1 ff. 1894.
- 1894a. — Die Streitfrage über die Function der Wurzelspitze. Flora. 79, 179 ff. 1894.
1865. Sachs, J., Handbuch der Experimentalphysiologie der Pflanzen. Leipzig 1865.
1873. — Über Wachstum und Geotropismus aufrechter Stengel. Flora. 56, 321 ff. 1873.
1874. — Über das Wachstum der Haupt- und Nebenwurzeln II. Arbeiten des botan. Instituts Würzburg. 1, 584 ff. 1874.
1879. — Über orthotrope und plagiotrope Pflanzentheile. Arbeiten des botan. Instituts Würzburg. 2, 226 ff. 1879.
1880. — Stoff und Form der Pflanzenorgane. Arbeiten des botan. Instituts Würzburg. 2, 452 ff. 1880.
1905. Sammet, R., Untersuchungen über Chemotropismus und verwandte Erscheinungen bei Wurzeln, Sprossen und Pilzfäden. Jahrbücher für wissenschaftliche Botanik. 41, 611 ff. 1905.
1902. Schellenberg, H. C., Untersuchungen über die Lage der Bestockungsknoten beim Getreide. Forschungen auf d. Gebiete der Landwirtsch. Frauenfeld 1902.
1892. Schenck, H., Beiträge zur Biologie und Anatomie der Lianen. 1. Jena 1892.
1882. Schimper, A. F. W., Notizen über insektenfressende Pflanzen. Botanische Zeitung. 40, 225 ff. 1882.
1885. — Untersuchungen über die Chlorophyllkörper und die ihnen homologen Gebilde. Jahrb. f. wissensch. Botanik. 16, 1 ff. 1885.
1879. Schmitz, F., Beobachtungen über die vielkernigen Zellen der Siphonocladaceen. Festschrift d. Naturf. Gesellsch. in Halle. 275 ff. 1879.
1887. Scholtz, M., Die Nutation der Blütenstiele der Papaver-Arten und der Sprossenden von *Ampelopsis quinquefolia* Michx. Cohns Beiträge zur Biologie der Pflanzen. 5, 373 ff. 1887.
1892. Schwendener, S. und Krabbe, G., Über die Orientirungstorsionen der Blätter und Blüten. Abhandlgn. d. Berl. Akad. d. Wiss. 1892. S. 1 ff.
1894. Spalding, V. M., The traumatropic curvature of roots. Annals of botany. 8, 423 ff. 1894.
1874. Stein, B., Über Reizbarkeit der Blätter von *Aldrovanda*. Botanische Zeitung. 32, 191, 389. 1874.
1891. Stich, C., Die Athmung der Pflanzen bei verminderter Sauerstoffspannung und bei Verletzungen. Flora. 74, 1 ff. 1891.
1878. Strasburger, E., Über Polyembryonie. Jenaische Zeitschr. f. Naturwiss. 12, 647 ff. 1878.
1886. — Über fremdartige Bestäubung. Jahrb. f. wissensch. Botanik. 17, 50 ff. 1886.
1888. — Über Kern- und Zelltheilung. Histolog. Beiträge. Jena. 1. 1888.

1897. Strasburger, E., Über Cytoplasmastrukturen, Kern- und Zelltheilung. Jahrb. f. wissensch. Botanik. **30**, 375 ff. 1897.
1901. — Über Plasmaverbindungen pflanzlicher Zellen. Jahrb. f. wissensch. Botanik. **33**, 493 ff. 1901.
1884. Stahl, E., Einfluss des Lichtes auf den Geotropismus einiger Pflanzenorgane. Ber. d. deutsch. bot. Gesellsch. **2**, 383 ff. 1884.
1884. Tangl, E., Zur Lehre von der Continuität des Protoplasmas im Pflanzengewebe. Sitzber. d. k. Akad. Wien. Math.-nat. Kl. **90**, Abtlg. I, 10 ff. 1884.
1897. Townsend, Ch. O., The correlation of growth under the influence of injuries. Annals of botany. **11**, 509 ff. 1897.
- 1897a. — Der Einfluss des Zellkerns auf die Bildung der Zellhaut. Jahrb. f. wissensch. Botanik. **30**, 484 ff. 1897.
1895. Tretjakow, S., Die Betheiligung der Antipoden in Fällen der Polyembryonie bei *Allium odorum* L. Ber. d. deutsch. botan. Gesellsch. **13**, 13 ff. 1895.
1883. Treub, M., Sur une nouvelle catégorie de plantes grimpantes. Annales du jardin botanique de Buitenzorg. **3**, 44 ff. 1883.
- 1883a. — L'action des tubes polliniques sur le développement des ovules chez les Orchidées. Annales du jardin botanique de Buitenzorg. **3**, 122 ff. 1883.
1902. Trzebiński, M. J., Über den Einfluss verschiedener Reize auf das Wachsthum von *Phycomyces nitens*. Anzeiger d. Akad. d. Wissensch. Krakau. Math.-nat. Kl. 1902. S. 112 ff.
1902. Tschermak, E., Über den Einfluss der Bestäubung auf die Ausbildung der Fruchthüllen. Ber. d. deutsch. botan. Gesellsch. **20**, 7 ff. 1902.
1904. — Über künstliche Auslösung des Blühens beim Roggen. Ber. d. deutsch. botan. Gesellsch. **22**, 445 ff. 1904.
1872. Velten, W., Über die Verbreitung der Protoplasmabewegungen im Pflanzenreiche. Botanische Zeitung. **30**, 645 ff. 1872.
1892. Verworn, M., Die physiologische Bedeutung des Zellkerns. Archiv f. d. gesamt. Physiol. **51**, 1 ff. 1892.
1904. — Die Lokalisation der Atmung in der Zelle. Festschrift zum 70. Geburtstage von E. Haeckel. Jena 1904. S. 563 ff.
- 1878/84. Vöchting, H., Über Organbildung im Pflanzenreich. 1. 1878. 2. 1884. Bonn.
1882. — Die Bewegungen der Blüthen und Früchte. Bonn 1882.
1885. — Über die Regeneration der Marchantien. Jahrb. f. wissensch. Botanik. **16**, 367 ff. 1885.
1887. — Über die Bildung der Knollen. Bibliotheca botanica. **4**. Kassel 1887.
1888. — Über die Lichtstellung der Laubblätter. Botanische Zeitung. **46**. 501 ff. 1888.
1892. — Über Transplantation am Pflanzenkörper. Tübingen 1892.
1895. — Zu T. A. Knight's Versuchen über Knollenbildung. Botanische Zeitung. **53**, 79 ff. 1895.
1900. — Zur Physiologie der Knollengewächse. Jahrb. f. wissensch. Botanik. **34**, 1 ff. 1900.
1872. De Vries, H., Über einige Ursachen der Richtung bilateralsymmetrischer Pflanzentheile. Arbeiten des botan. Instituts Würzburg. **1**, 223 ff. 1872.
1873. — Längenwachsthum der Ober- und Unterseite sich krümmender Ranken. Arbeiten des botan. Instituts Würzburg. **1**, 303 ff. 1873.
1886. — Über die Aggregation im Protoplasma von *Drosera rotundifolia*. Botanische Zeitung. **44**, 1 ff. 1886.
- *1899. Wachtel, M., Zur Frage über den Geotropismus der Wurzeln. Berichte d. neurussisch. Gesellsch. d. Naturf. Odessa. **23**. 1899. I. (russisch.)
1881. Wiesner, J., Das Bewegungsvermögen der Pflanzen. Wien 1881.
1884. — Note über die angebliche Function der Wurzelspitze beim Zustandekommen der geotropischen Krümmung. Ber. d. deutsch. bot. Gesellsch. **2**, 72 ff. 1884.
- 1884a. — Untersuchungen über die Wachsthumsbewegungen der Wurzeln. Sitzber. d. k. Akad. Wien. **89**, Abtlg. I, 223 ff. 1884.

1901. Wiesner, J., Die Stellung der Blüten zum Lichte. Biologisches Zentralblatt. 21, 801 ff. 1901.
1902. Winkler, Hans, Über die Regeneration der Blattspreite bei einigen Cyclamen-Arten. Ber. d. deutsch. botan. Gesellsch. 20, 81 ff. 1902.
1887. Worgitzky, G., Vergleichende Anatomie der Ranken. Flora. 70, 2 ff. 1887.
1885. Wortmann, J., Über den Thermotropismus der Wurzeln. Botanische Zeitung. 43, 193 ff. 1885.
1887. — Zur Kenntniss der Reizbewegungen. Botanische Zeitung. 45, 785 ff. 1887.
-

Einleitung.

Die Zeiten sind längst vorbei, in denen man der Ansicht war, dass die Lebenserscheinungen der Pflanzen und der Tiere eine voneinander völlig unabhängige Erforschung erheischten. Der Entwicklungsgedanke hat wie in der Morphologie so auch auf allen Gebieten der Physiologie zwischen den beiden Organismenreichen zahllose Brücken geschlagen und kein geringerer als Ch. Darwin hat in einer Reihe hervorragender pflanzenphysiologischer Arbeiten durch Entdeckungen von weittragender Bedeutung gezeigt, von welchem ausserordentlich grossen heuristischen Werte die einheitliche Auffassung und die vergleichende Betrachtungsweise der Lebensverrichtungen bei Pflanzen und Tieren für die Einsicht in ihr Lebensgetriebe ist.

In dem Stande der Forschung war es begründet, dass die Pflanzenphysiologie in vieler Hinsicht aus diesen neuen Gesichtspunkten zunächst den grösseren Nutzen gezogen hat. Eines der Hauptergebnisse von fundamentaler Wichtigkeit war die, übrigens schon durch vereinzelte Beobachtungen und Versuche aus früherer Zeit angebahnte und neuerdings auch durch histologische Befunde gestützte, Erkenntnis, dass der Körper der Pflanze nicht nur eine morphologische, sondern auch eine physiologische Einheit ist: ein Organismus mit funktionaler Abhängigkeit seiner Organe und ihrer Teile voneinander und vom Ganzen, im Dienste und zum Nutzen des Ganzen. In der Tat: ebenso zahlreich wie mannigfaltig sind die Beziehungen, welche die Forschung in den letzten Jahrzehnten zwischen den verschiedenen Organen und Organteilen der Pflanze kennen gelehrt hat, Beziehungen, die man in ihrer Gesamtheit ganz allgemein als Korrelationen bezeichnen kann. Wenn wir auch noch weit davon entfernt sind, alle die Wechselbeziehungen zu überschauen, welche die Organe des Pflanzenkörpers zu einem jederzeit und unter sehr verschiedenen Bedingungen einheitlich arbeitenden Organismus machen, so können wir doch schon jetzt soviel sagen, dass kaum eine Veränderung in einem Organe oder in einem seiner Teile ohne grösseren oder geringeren korrelativen Einfluss auf andere Organe und auf den ganzen Organismus ist.

Solche lokale Veränderungen in einem Pflanzenteile, die in nachweisbarer Weise auf andere Teile korrelativ einwirken, können durch recht verschiedene Anlässe ausgelöst werden: bald sind massgebend äussere Ursachen, eine Variation der Aussenbedingungen, in denen sich das Organ gerade befindet (äussere oder externe Reize, Pfeffer, 1904, S. 163); bald ist der Anlass gegeben durch eine Variation der sogenannten Innenbedingungen, die in dem Organe herrschen (interne oder mutualistische oder innere Reize, Pfeffer), wie z. B. durch eine Gestalts- oder Funktionsänderung, die in den Gesetzmässigkeiten der ontogenetischen Entwicklung begründet ist, oder durch die Störung oder Aufhebung des normalen Zusammenhanges, in dem sich das Organ mit anderen Teilen befindet, oder durch die Störung der Funktionen, die es auszuüben hat.

Unter denjenigen korrelativen Wirkungen eines Organes auf ein anderes, die in Veränderungen durch Aussenreize ihren Anlass haben, nimmt nun eine Anzahl eine Sonderstellung ein und ist von besonderem Interesse. Bei vielen korrelativen Wirkungen nämlich sieht es aus, als ob die Wirkung gar nicht durch eine korrelative Verkettung mit einem anderen Organe zustande gekommen sei, sondern als ob sie eine direkte Reaktion auf den Aussenreiz sei, obwohl der Reiz doch nachweislich nicht das reagierende Organ, sondern einen ganz anderen, mit dem Reaktionsorgane nur irgendwie korrelativ verketteten Teil betroffen hatte. In der Tat entsprechen viele (doch nicht alle) dieser Art von korrelativen Wirkungen an Pflanzenorganen in jeder Hinsicht nach Qualität und Quantität den Reaktionen, die an ihnen derselbe Aussenreiz auslöst, wenn er die reagierenden Organe direkt trifft, also auf sie nicht nur indirekt durch ihre korrelative Verkettung mit anderen Organen einwirkt, die er beeinflusst. Es sind dies diejenigen korrelativen Wirkungen, bei denen man aus der Trennung der Perzeptions- und Reaktionszone vornehmlich auf das Vorhandensein von Reizleitungen im Pflanzenreiche hat schliessen können.

Es wäre aber durchaus verfehlt, wollte man annehmen, dass nur bei diesen korrelativen Beziehungen Reizleitungsvorgänge im Spiele seien. Gerade die typischen Fälle von Reizverkettungen machen es höchst wahrscheinlich, dass auch sonst bei korrelativen Beziehungen anderer Art zwischen Pflanzenteilen, soweit sie nicht allein auf Ernährungseinflüssen beruhen, oft Reizleitungen massgebend sind. Wenn wir auch zurzeit vielfach noch nicht in der Lage sind, dieselben im einzelnen nachzuweisen, ihre Bahnen und ihr Wesen zu präzisieren, so dürfen wir nach den bisherigen Erfahrungen der Forschung doch jetzt schon sagen, dass offenbar in der Pflanze wie im Tiere Reizleitungsvorgänge der allermannigfaltigsten Art, die zum Teil den Transmissionen in den tierischen Nerven entsprechen dürften, zwischen allen Organen stattfinden und zur Unterhaltung des Lebensetriebes von grösster Bedeutung sind. Dass auch in dieser Hinsicht zwischen Pflanze und Tier

weitgehendste Übereinstimmung besteht, ist lange Zeit, besonders auch in den Kreisen der Tierphysiologen, gänzlich übersehen worden, indem man der Meinung war, dass eine funktionelle Verkettung, wie sie beim Tiere vornehmlich durch das Nervensystem bewirkt wird, bei der Pflanze nicht möglich sei, weil ihr die den Nerven entsprechenden histologischen Differenzierungen völlig fehlen.

Unter diesen Umständen dürfte es auch für den Tierphysiologen nicht ohne Interesse sein, zu sehen, welche Ergebnisse die bisherige Forschung über die Reizleitungsvorgänge bei den Pflanzen gezeitigt hat, zwischen welchen Pflanzenteilen und mit welchen Methoden sich solche Reizleitungen mit Sicherheit haben nachweisen lassen, auf welchen Bahnen die Leitung stattfindet, mit welcher Geschwindigkeit sie erfolgt und was wir über das Wesen der verschiedenen Leitungsvorgänge wissen. Könnte es doch sein, dass durch eine solche Zusammenfassung auch die Forschung am Tierorganismus in dieser oder jener Hinsicht Anregungen fände.

Da aber bisher eine zusammenhängende Darstellung der Reizleitungsvorgänge bei den Pflanzen überhaupt nicht gegeben wurde¹⁾, so ist diese Zusammenstellung nicht nur für den Tierphysiologen, sondern auch für den Pflanzenphysiologen bestimmt. Deshalb wurde möglichste Vollständigkeit in der Aufzählung der sicher festgestellten Tatsachen und eine kritische Behandlung einander bekämpfender Hypothesen und Meinungen angestrebt. Wenn meine Darstellung also auch darauf ausgeht, die Tatsachen, aus denen mit Sicherheit auf das Vorkommen von Reizleitungsvorgängen bei den Pflanzen geschlossen werden konnte, möglichst erschöpfend zu behandeln, so habe ich eine gleiche Vollständigkeit gegenüber solchen Beobachtungen, aus denen sich nur vermutungsweise auf Reiztransmissionen schliessen lässt, nicht im Auge gehabt. Das gilt vor allem für alle korrelativen Beziehungen, die auf Innenreizen beruhen. Bei ihnen werden noch langwierige, mühsame Forschungen dazu nötig sein, bis sich ein sicheres Urteil über die Vermittelung der Korrelationen wird fällen lassen. Ich habe mich deshalb darauf beschränkt, aus der grossen Zahl solcher korrelativer Beziehungen durch Innenreize diejenigen herauszugreifen, bei denen reifliche Überlegung die Annahme von Reiztransmissionen nahelegt, um mit ihrer Hilfe zu zeigen, wie notwendig Reizleitungsvorgänge für die verschiedensten Lebenserscheinungen bei den Pflanzen sein dürften. —

¹⁾ In dem gross angelegten Handbuche Pfeffers (1904), das für lange Zeiten die Grundlage weiterer pflanzenphysiologischer Forschungen bilden wird, sind die Reizleitungsvorgänge nicht im Zusammenhange behandelt, so dass es nicht leicht ist, aus ihm einen Überblick über die bisherigen Forschungsergebnisse zu bekommen. Ich möchte aber darauf hinweisen, dass Pfeffer der erste gewesen ist, der in der ersten, im Jahre 1881 erschienenen Auflage dieses Werkes im Anschlusse an die Beobachtungen von Darwin mit Nachdruck auf die grosse Bedeutung der Reizleitungsvorgänge für das Lebensgetriebe der Pflanzen hingewiesen hat.

Abschnitt I.

Reizleitungen veranlasst durch Aussenreize.

A. Reizleitungsvorgänge bei vielzelligen Pflanzen.

1. Leitung von Stossreizen und ähnlichen Reizen.

a) *Mimosa* (Mimosaceen).

Zu den auch in tierphysiologischen Kreisen am längsten bekannten Beispielen von Reizleitungserscheinungen bei Pflanzen gehört die Mimose oder Sinnpflanze, *Mimosa pudica*. Die Vorgänge, die man an ihr beobachtet hat, seien deshalb zuerst beschrieben. Diese Pflanze besitzt eine

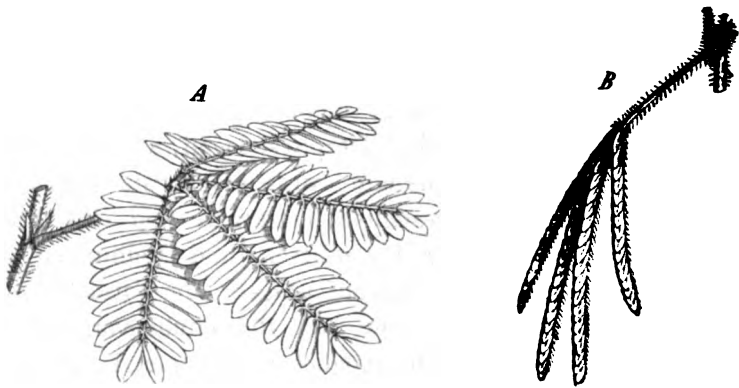


Fig. 1.

Blätter von *Mimosa pudica*; A in ungereiztem, B in gereiztem Zustande.

Nach Duchatre (aus Sachs, Vorlesungen über Pflanzenphysiologie).

hohe Empfindlichkeit für Erschütterungen und Stossreize, die sich in höchst charakteristischen und auffälligen Bewegungen der Blätter äussert. Die Einzelblättchen der doppelt gefiederten Blätter sind in ungereiztem Zustande zu einer nahezu horizontalen Blattfläche ausgebreitet, die von dem unter einem Winkel von etwa 30° mit dem Horizonte schräg nach aufwärts gerichteten Hauptblattstiele getragen wird (Fig. 1 A). Die Fiederblättchen sind aber, wie es der doppelten Fiederung des Blattes entspricht, nicht direkt an diesem Hauptblattstiele, sondern paarweise in grösserer Zahl (15—25) unter Winkeln von 90° an zwei Paaren von Sekundärblattstielen (oder Fiederstrahlen) befestigt. Diese Sekundärblattstiele spreizen von dem Hauptblattstiele so, dass jeder Strahl des unteren Paares annähernd unter rechtem Winkel von dem Primärblattstiele absteht, die Strahlen des oberen, apikalen Paares aber nach vorne zusammenneigend etwa einen Winkel von 60° miteinander bilden.

Wird eine solche Mimose, die sich in günstigen Aussenbedingungen befindet, wie sie bei uns etwa in einem Warmhause gegeben sind, durch eine Erschütterung gereizt, so tritt eine plötzliche Veränderung des Bildes ein (Fig. 1 B): Der Hauptblattstiel führt sofort eine energische Abwärtsbewegung um 80 bis 100° aus, die in der gelenkartigen Verbindungsstelle zwischen Blattstiel und Sprossachse, dem sog. „Hauptgelenke“, erfolgt; die Sekundärblattstiele (oder Fiederstrahlen) bewegen sich in ähnlichen, an ihrer Basis ausgebildeten Gelenken ebenso schnell nach vorwärts, die Winkel, die sie miteinander bilden, verkleinernd, so dass sie sich in Verlängerung des Hauptblattstieles einander nähern, und die Fiederblättchen klappen nach aufwärts zusammen, indem sie sich gleichzeitig schräg nach der Blattspitze hin bewegen, bis sie sich dachziegelig decken.

Es ist nun nicht nötig, die ganze Pflanze oder auch nur einen ihrer Zweige zu erschüttern, um diese mit grosser Geschwindigkeit eintretenden und ablaufenden Reizbewegungen auszulösen. Es genügt, wenn man eines der Bewegungsgelenke an dem zusammengesetzten Blatte auf derjenigen Seite berührt, nach welcher hin die Reizbewegung erfolgt: entweder das Hauptgelenk an der Basis des Primärstieles oder die Sekundärgelenke an der Basis der Sekundärstiele (siehe dazu z. B. Haberlandt 1890, S. 59 ff.). Doch nimmt die Reaktion alsdann einen lokalen Charakter an; sie bleibt auf das berührte Gelenk beschränkt. Trotzdem geht auch aus diesen Versuchen ganz augenscheinlich hervor, dass von der berührten Stelle eine Reiztransmission in das Innere des Gelenkes, die Bewegung auslösend, erfolgt; denn empfindlich für den leichten, durch die Berührung gegebenen Stossreiz sind nur die direkt berührten Zellen (Pfeffer 1873, S. 37).

Berührt man dagegen eines der kleinen Gelenke, welche die Fiederblättchen mit den Sekundärblattstielen verbinden, so kann man namentlich an jugendlichen, lebensfrischen Blättern leicht sehen, dass die Reaktion nicht nur das berührte Gelenk ergreift: Kurze Zeit, nachdem sich das berührte Blättchen aufgerichtet hat, folgt das andere Blättchen des Paares nach, alsdann klappen sich nacheinander in schneller Folge die sämtlichen anderen Blättchenpaare desselben Fiederstrahles in basifugaler und basipetaler Richtung, die zu einem Paare gehörenden meist gleichzeitig, zusammen, zuletzt tritt die entsprechende Reaktion auch in dem Gelenke des Sekundärblattstieles ein. Die Reaktion bleibt aber gewöhnlich auf den einen Sekundärblattstiel beschränkt (Pfeffer 1873a, S. 310). Ist das zusammengesetzte Blatt aber ganz besonders empfindlich, so kann die Bewegung nun weiterhin auch noch die übrigen Fiederstrahlen ergreifen, an denen die Fiederblättchen sich nacheinander in basifugaler Richtung zusammenlegen; ja nach einiger Zeit kann wohl auch eine Senkung des ganzen Blattes in dem Primärgelenke erfolgen. Es ist überaus instruktiv, diese Bewegungen zu beobachten, da man an dem Fortschreiten der Reaktion mit den Augen direkt zu verfolgen

vermag, wie sich der Reiz von dem berührten Fiederblättchen aus nach allen Seiten hin ausbreitet¹⁾. —

Man kann diese Reizfortpflanzung aber zu einer viel grossartigeren machen, wenn man an Stelle der Berührung eines Fiederblattgelenkes für eine stärkere Reizung der Pflanze sorgt. Dazu ist es nur nötig, eines ihrer Organe in entsprechender Weise zu verwunden. Wenn man vorsichtig ein Stück von einem Fiederblättchen mit der Schere abschneidet oder wenn man mit einem Brennglase eines oder mehrere der Fiederblättchen ansengt (letztere Art der Reizung wirkt am intensivsten, Dutrochet 1824, S. 56; Meyen 1839, S. 525), so richtet sich sofort das verletzte Blättchen auf, gleich danach das andere Blättchen des Paares und nun schreitet die Reaktion in der schon beschriebenen Weise wiederum über den Sekundärblattstiel und stets auch über das ganze übrige Blatt fort (Meyen 1839, S. 522 ff., Pfeffer 1873a): Zuerst senkt sich der Primärblattstiel, nachdem sich die Blättchen an dem verwundeten Fiederstrahl zusammengelegt haben (Pfeffer 1873a, S. 310, 318 ff.), hierauf erst beginnen die Blättchen entweder des nächst unteren oder des opponierten Fiederstrahles oder beide gleichzeitig sich in basifugaler Richtung zusammenzulegen. Die Auslösung der Reizbewegung in den Gelenken der sekundären Blattstiele geschieht kurze Zeit, nachdem ihre Fiederblättchen angefangen haben, sich zusammenzuklappen (Pfeffer 1873a, S. 319).

Die Reaktion bleibt jetzt aber nicht auf das eine Blatt beschränkt: Der Senkung des Primärblattstieles folgt nach kurzer Zeit eine entsprechende Senkung der Primärblattstiele benachbarter Blätter und zwar annähernd in der Reihenfolge, in welcher sie oberhalb und unterhalb des verwundeten Blattes am Stengel befestigt sind. Schliesslich können sich auch die Fiederblättchen dieser Blätter zusammenklappen, so dass die sämtlichen Blätter eines oder mehrerer Zweige in die Reizstellung übergehen. Freilich müssen die Pflanzen besonders empfindlich und nicht zu hell beleuchtet sein, soll der Reiz sich soweit ausbreiten (Pfeffer 1873a, S. 319).

Um einen solchen Effekt zu erzielen, ist es nicht nötig, gerade ein Fiederblättchen zu verwunden. Die Reaktion breitet sich sogar noch weiter, eventuell auch über die ganze Pflanze aus, wenn man vorsichtig, ohne die Pflanze zu erschüttern, einen tiefen Einschnitt in den Stengel der Pflanze macht (Meyen 1839, S. 520) oder wenn man ein ganzes Blatt abschneidet oder wenn man einen Teil des Stengels oder Blattstieles durch Abbrühen

¹⁾ Diese Angaben über die Reizfortpflanzung von dem einen Fiederstrahl auf die übrigen Teile des Blattes, nach Berührung eines Blättchengelenkes, beziehen sich auf gelegentliche Beobachtungen von mir. Seltsamerweise findet man in der Literatur genaue Beschreibungen nur über die Art und die Ausbreitung der Reizleitung nach Verwundung eines Blattes, während die Reizausbreitung nach Berührung eines Fiederblattgelenkes immer bloss nebenher erwähnt wird. Eine genauere Untersuchung der Reizausbreitung nach Berührung bei optimalen Aussenbedingungen wäre sonach, namentlich auch zur Beurteilung des Verhältnisses dieses Reizleitungsvorganges zu dem nach Verwundung eintretenden, recht wünschenswert.

oder Verbrennen tötet (Dutrochet 1824, S. 80; Bert 1866, S. 25 ff.). Ja, bei besonders empfindlichen Pflanzen soll sogar eine Verletzung der Wurzel (Dutrochet 1824, S. 76), selbst der Nebenwurzeln (Dutrochet 1837, S. 274; Borzi 1899, S. 2 ff.), genügen, um die Reaktion an den Blättern auszulösen. Dasselbe tritt ein, wenn man mit einem Brennglase die Blütenknospen oder die geöffneten Blüten senkt (Dutrochet 1824, S. 68). — Wo eine Ausbreitung der Reizreaktion bei *Mimosa* beobachtet wird, erfolgt sie stets in der Weise, dass sie zunächst in der Nähe der gereizten Stelle eintritt und allmählich, allseitig fortschreitend, weiter entfernte Teile ergreift. —

Mimosa pudica ist nicht die einzige Pflanze, bei der wir eine Reizleitung nach einem Stossreize oder nach Verwundungen kennen. Vielmehr gibt es, wie ich noch zeigen werde, bei zahlreichen Pflanzen eine Menge ähnlicher Fälle nicht nur an Blättern, sondern auch an sehr verschiedenen anderen Organen. Immerhin sind bisher nicht allzu viele Objekte bekannt geworden, welche die Erscheinung in so grossartiger Weise wie *Mimosa* zeigen. Direkt an *Mimosa pudica* schliessen sich im Verhalten gegen Stossreiz und Verwundung andere Arten derselben Gattung an, wie z. B. *M. sensitiva*, *Spegazzinii* u. a. (vgl. Haberlandt 1890, S. 82 ff.). Ähnlich scheinen sich auch die, der Gattung *Mimosa* nahestehenden, *Mimosaceen* *Desmanthus plenus* und *Neptunia oleracea* zu verhalten; doch wurden sie in dieser Hinsicht bisher ebensowenig näher untersucht wie die *Papilionaceen*: *Aeschynomene sensitiva*, *Smithia sensitiva* u. a., die ebenfalls nach Berührung und, wie es scheint, auch nach Verwundung ihre Fiederblättchen zusammenklappen (Meyen 1839, S. 539 ff.).

b) *Biophytum* (*Oxalidaceen*).

Einige interessante Abweichungen zeigen dagegen die *Oxalideen*, die ihre Fiederblättchen unter dem Einflusse eines Stossreizes bewegen. Von ihnen wurde namentlich *Biophytum sensitivum*, und zwar von Haberlandt (1898), näher untersucht. Die Blätter dieser Pflanze sind nur einfach und zwar paarig gefiedert. Die Fiederblättchen heben sich nach einer Reizung nicht, sondern legen sich nach unten zusammen. Die Bewegung erfolgt wiederum in den gelenkartig ausgebildeten kurzen Stielen der Fiederblättchen, nicht aber ausserdem im Gelenke des Hauptblattstieles, das kein Bewegungsvermögen besitzt. Die Reizreaktion tritt wie bei *Mimosa* sowohl nach Erschütterung der ganzen Pflanze, als auch nach Berührung der Bewegungsgelenke ein. Doch scheint die Reaktion bei Reizung durch Berührung meist auf das gereizte Gelenk und das des anderen zum Paare gehörenden Blättchens beschränkt zu bleiben. Manchmal pflanzt sich der Reiz freilich noch auf 2—3 Blättchenpaare fort, die sich aber weniger senken als das berührte. Eine Reizleitung über grössere Strecken lässt sich nur nach Verwundung eines der Fiederblättchen beobachten. Schneidet man ein

Endblättchen ab, so senkt es sich mit dem anderen Paarling nach 4—10 Sekunden, aber nur teilweise. Hierauf senken sich in entsprechender Weise von diesem Blattpaare aus nacheinander die sämtlichen anderen Fiederblättchen des Blattes. Nach 10—20 Sekunden pflanzt sich der Reiz auch auf die übrigen Blätter fort, deren Fiederblättchen sich nun in basifugaler Richtung teilweise senken. Nach kurzer Zeit aber beginnen die Blättchen an dem verwundeten Blatte sich wieder zu heben. Dieser Vorgang wird nach 1 bis 3 Minuten plötzlich unterbrochen: Von der Reizstelle aus senken sich die Blättchenpaare der Reihe nach ebenso rasch wie das erstemal von neuem, ohne eine weitere Reizung durch den Experimentator. Diese sekundären Senkungen breiten sich ebenso wie die primären auch in den benachbarten Blättern aus. Noch ein drittes, ja viertes Mal kann sich dieser seltsame Vorgang in abgeschwächtem Masse und nach längeren Pausen wiederholen. Da aber die sukzessiven Senkungswinkel stets kleiner sind als die Hebungswinkel, so ist der Schlusseffekt die Rückkehr der Blättchen in die Normalstellung.

Nach stärkerer Reizung als sie durch Zerschneiden eines Fiederblättchens zustande kommt, so z. B. nach Durchschneidung des Mittelnervs, erfolgen ähnliche Reaktionserscheinungen; nur sind alsdann die sukzessiven Senkungswinkel grösser als die Hebungswinkel, so dass die Blättchen durch die aufeinander folgenden Senkungsbewegungen schliesslich in die vertikale Reizstellung gelangen, in der sie sich mit ihren Unterseiten berühren. Die Reizbewegung tritt an den Blättern übrigens auch dann ein, wenn die Infloreszenzachse abgeschnitten wird. Ob ähnliches auch für die Verwundung der Wurzeln gilt, wurde bisher nicht untersucht.

Während also bei *Mimosa* die Fiederblättchen nach der Reizung sofort die ganze Amplitude der Bewegung ausführen, zerfällt bei *Biophytum* die gesamte Reizbewegung in eine Anzahl von Teilbewegungen kleiner Amplitude, die mit Zwischenpausen aufeinander folgen, indem immer neue Bewegungswellen von der Reizstelle ausgehen. Es ist aus diesen Beobachtungen natürlich sehr schwer zu entnehmen, ob diese Wellen durch eine Anzahl von der Reizstelle nacheinander ablaufender Leitungsprozesse zustande kommen oder aber ob sie durch einen einzigen Leitungsvorgang ausgelöst werden. Es könnte ja sehr wohl sein, dass die Rhythmik lediglich in der Reaktion gegeben sei, also dass die Gelenke, nachdem sie durch einen zugeleiteten Reiz erregt sind, die eigentümliche Befähigung haben, die Bewegung nicht wie bei *Mimosa* auf einmal, sondern eben als mehrere durch Pausen bestimmter Länge getrennte Teilbewegungen auszuführen. — Ganz ähnlich wie *B. sensitivum* verhält sich nach meinen Beobachtungen auch *B. proliferum*. Auch für einige *Oxalis*arten könnte ähnliches gelten (siehe z. B. Molisch 1904, S. 372ff.). Doch fehlen hier entsprechende Untersuchungen.

c) Ranken.

Bei den reizbaren Mimosaceen und Oxalidaceen kann man also vor allem durch eine stärkere Verwundung irgend eines ihrer Organe eine Reizausbreitung über grössere Teile der Pflanze beobachten, die sich in einer sehr auffallend schnell auf die Reizung folgenden Reaktion äussert. Eine derartige Erscheinung ist nun aber, wie ich zeigen konnte (Fitting 1904, S. 426 ff.), nicht auf diese Pflanzen beschränkt. Sie lässt sich auch bei einer Reihe anderer Pflanzen aus ganz verschiedenen Familien beobachten und zwar bei solchen, die keine ausgesprochene Empfindlichkeit für Erschütterungs- und Stossreize besitzen. Ein Unterschied gegenüber den bisher besprochenen Fällen besteht nur insofern, als die Reizbeantwortung eine völlig andere ist.

Eine solche Reizleitung findet sich nämlich auch bei vielen Ranken. Die Ranken sind eigentümliche, mit besonderer Funktion begabte Organe verschiedener morphologischer Dignität, die bei sehr vielen Kletterpflanzen vorkommen. Es sind oft bis zu 30 cm lange, verzweigte oder unverzweigte, fadenförmige Gebilde, die von den Kletterpflanzen als Greif- und Befestigungsorgane ausgebildet werden, um die schwanken Stengel an Stützen, wie z. B. an anderen Pflanzen usw., zu befestigen. Diese Ranken haben für Berührung, für „Kontakt“ wie man auch sagt, eine ausgesprochene Empfindlichkeit, die in vieler Hinsicht der Tastempfindlichkeit unserer Haut entspricht (Pfeffer 1885); sie haben aber keine Empfindlichkeit für Stossreize. Kommen sie mit irgend einem Gegenstande in Berührung, etwa mit einem dünnen Stabe, so krümmen sie sich unter dem Einflusse der Berührung schon nach kurzer Zeit, den Stab fest umwickelnd. Ganz ähnliche Krümmungsreaktionen können an den Ranken aber auch durch andere Reizanlässe ausgelöst werden, so z. B. durch Erwärmung oder Abkühlung, durch gewisse chemische Körper und, wie ich gezeigt habe, auch durch hinreichende Verwundung.

Wenn man nämlich z. B. eine wohl ausgebildete, 15–20 cm lange Ranke einer Passionsblume (*Passiflora coerulea*) an ihrer Basis vorsichtig abschneidet oder auch durch einen tiefen Schnitt verwundet oder abtötet, so beginnt die Rankenspitze schon nach 1–2 Minuten sich mit ziemlicher Schnelligkeit einzukrümmen und einzurollen (Fitting 1904, S. 427 ff.). Es ist mit Sicherheit der Eingriff an der Basis, der diese Reaktion zur Folge hat (Fig. 2). Eine ganz ähnliche Reaktion tritt nach entsprechenden Eingriffen auch bei einer Kletterpflanze aus der Familie der Cucurbitaceen, *Actinostemma* (1904,



Fig. 2.

Ranke von *Passiflora coerulea*, die zwei Minuten zuvor an der Basis abgeschnitten worden war.

Nach Fitting, 1904

S. 457 ff.), sowie einer solchen aus der Familie der Papilionaceen, *Lathyrus latifolius* L. (1904, S. 460) ein. Während aber bei *Passiflora* und *Actinostemma* die Reaktion nach meinen Beobachtungen nur dann erfolgt, wenn man die Ranke selbst, sei es nun an der Basis oder an der Spitze oder an einer anderen Stelle, verwundet, und stets auf die eine Ranke beschränkt bleibt, tritt sie bei *Lathyrus* auch ein, wenn man den Ranken tragenden Spross durchschneidet: Sie ergreift in diesem Falle nicht nur die der Wundstelle nächste Ranke, sondern, ähnlich wie bei den Blättern von *Mimosa*, auch andere Ranken, die dem verletzten Spross entspringen. Eine solche schnelle Reizausbreitung infolge schwererer Verwundung kommt aber nicht nur bei den drei erwähnten Pflanzen vor. Ich fand sie auch, allerdings eine Transmission über kleinere Strecken, bei einer ganzen Anzahl anderer Gattungen aus der Familie der Cucurbitaceen (z. B. *Cucurbita*, *Thladianthe*, *Pilogyne*, *Sicyos*, *Momordica* 1904, S. 448 ff.), ferner bei *Vitis* und *Cobaea* (1904, S. 462 ff.).

Es ist nicht anzunehmen, dass die Reizausbreitung und die Reaktion, die infolge von Verwundungen erfolgen, irgendwie für die Rankenpflanzen zweckmässig sein könnten (vgl. Fitting 1904, S. 498), dass sie eine Anpassung bedeuten. Dasselbe gilt auch für *Mimosa* und *Biophytum*. Gerade dadurch aber gewinnen alle diese Beobachtungen ein besonderes Interesse: Lässt sich doch danach vermuten, dass eine ähnlich schnelle Reizleitung nach Verwundungen bei den Pflanzen überhaupt weit, vielleicht allgemein, verbreitet ist. Nur fehlt im allgemeinen ein „Indikator“, um sie mit Sicherheit nachzuweisen. Ein Glückszufall ist es, dass wir wenigstens bei einigen besonders empfindlichen Pflanzen einen solchen in einer sichtbaren Reaktion haben ¹⁾.

d) *Dionaea*, *Aldrovanda*.

Vielleicht noch grösseres Interesse als die bisher besprochenen bieten einige weitere, auch dem Tierphysiologen gut bekannte Beispiele von Reizleitungen, die durch Stossreiz ausgelöst werden. Es sind das jene Reizleitungsvorgänge, die man an den Blättern einiger insektenfressender Pflanzen, nämlich denen von *Dionaea* und der Wasserpflanze *Aldrovanda*, beobachten kann. Diese Pflanzen fangen sich bekanntlich mit ihren Blättern Insekten ein, deren Eiweisssubstanzen sie mit Hilfe von Enzymen in lösliche Form überführen und absorbieren (Literatur und Historisches über

¹⁾ Erwähnt sei in diesem Zusammenhange, dass nach Ch. Darwin 1876 S. 31 ff. eine Reizkrümmung an der Basis der Blätttentakeln von *Drosera* (siehe weiter unten!) eintritt, wenn man die Tentakelköpfchen abschneidet. Dagegen erfolgt an den Staubfäden von *Berberis* und an denen der *Cynareen* keine Reizbewegung, wenn man die Blütenachse oder die Korollenröhre dicht an der Insertionsstelle der Staubfäden oder die Antheren durchschneidet. Entsprechendes gilt für die Narben von *Martynia* (Pfeffer 1873 a, S. 317).

Dionaea siehe z. B. bei Munk 1876, S. 1 ff., Goebel 1891, S. 53 ff.). Die bei *Dionaea* auf geflügelten (Fig. 3), bei *Aldrovanda* auf verbreiterten Stielen sitzenden Blätter sind ungeteilt und haben annähernd kreisförmigen Umriss. In ungereiztem Zustande sind sie flach ausgebreitet. Sowie sich aber ein Insekt auf das Blatt setzt, klappen die bei *Dionaea* am Rande mit steifen Borsten bewimperten Blatthälften plötzlich durch eine energische Bewegung nach oben zusammen, das Insekt zwischen sich festhaltend. Diese Bewegung wird hauptsächlich in der dicken Zellschichte ausgeführt, welche in der Mittelrippe dem zentralen Gefässbündel aufliegt (Ch. Darwin 1876, S. 286); doch ist auch das Gewebe der Blatthälfte an der Reaktion aktiv beteiligt (vgl. z. B. Ch. Darwin 1876, S. 277). Die Reaktion wird durch Stossreiz ausgelöst. Empfindlich für den Stoss ist bei *Dionaea* die ganze obere und untere Blatthälfte: Es genügt eine nicht sehr starke Reibung der Blattober- oder -unterseite mit einem festen Gegenstande, um die Blätter zum Zusammenklappen zu bringen (Meyen 1839, S. 545; Ch. Darwin 1876, S. 266; Munk 1876, S. 102 ff. hält nur die Oberseite für empfindlich; Balfour 1876, S. 365 ff.; Goebel 1891, S. 68 und S. 201 ff.; Macfarlane 1892, S. 14 ff.). Besonders empfindlich aber sind starre Borsten, die in der Mitte der Oberseite jeder Blatthälfte in Dreizahl mit Gelenken befestigt sind (Fig. 3)¹⁾. Diese sog. „Fühlborsten“ wirken gewissermassen als Stimulatoren (Goebel 1891, S. 201; Haberlandt 1901b, S. 108 ff.)²⁾. Sowie nämlich eine der Borsten durch leichte Stösse ein wenig in dem basalen Gelenke gebogen wird, klappen die Blatthälften zusammen. (Über die zur Auslösung nötigen Bedingungen vgl. namentlich Macfarlane 1892.) Es muss also sowohl von jeder dieser Borsten, als überhaupt von jedem Punkte der reizbaren Blatthälfte eine Reizleitung nach der Mittelrippe und in die übrigen Teile der Blatthälfte, so auch von einer Blatthälfte in die andere (Ch. Darwin 1876, S. 284) mit grosser Geschwindigkeit stattfinden, da ohne eine solche die Reaktion nicht erfolgen könnte. Wie ein Stossreiz wirkt übrigens auch die Verwundung der Blatthälfte, was nicht wundernehmen kann. Jedoch

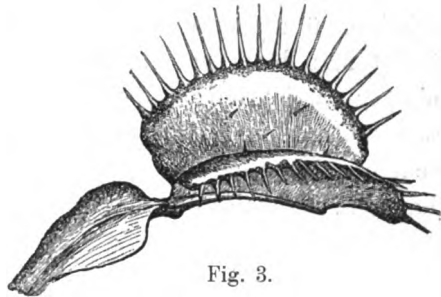


Fig. 3.

Blatt von *Dionaea muscipula* in ungereiztem Zustande. (Nach Darwin 1876.)

¹⁾ Vielfach wurden nur diese Borsten für empfindlich gehalten; so von Sydenham Edwards, Curtis, Lindley, Oudemans (1859), Balfour (1876, S. 336), Batalin (1877, S. 148) u. a.

²⁾ Sehr interessant ist übrigens die Beobachtung Ch. Darwins (1876, S. 268 ff.), dass die **Aufsaugung** einer minimalen Menge stickstoffhaltiger Substanz durch die Drüsen der Blattoberseite die Blatthälfte viel empfindlicher macht als es sonst der Fall ist. Es genügen alsdann wie sonst nur bei Reizung der Fühlborsten ganz wenige, geringe Stösse, um die Reaktion auszulösen.

hat die Verwundung des Blattstieles keinen Erfolg (Oudemans 1859, S. 330 ff.; Munk 1876, S. 102 ff.; Darwin 1876, S. 267)¹⁾.

Ganz ähnlich wie *Dionaea* verhält sich *Aldrovanda* (siehe z. B. Stein 1874, Cohn 1875, Ch. Darwin 1876, S. 290 ff., Goebel 1891, S. 71 ff., Haberlandt 1901b, S. 103 ff., Fenner 1904, S. 363 ff.). Auch bei ihr sind besonders reizbar Haare, die auf der Blattoberfläche in grösserer Zahl inseriert sind. Doch kann die Reaktion auch allein durch Reizung der Blattoberseite ausgelöst werden (Goebel 1891, S. 71).

Analoge Reizleitungsprozesse wie bei diesen insektenfressenden Pflanzen scheinen übrigens auch sonst noch bei Pflanzen vorzukommen. Wenigstens findet man bei Darwin (1881, S. 105 ff.) die Angabe, dass die Keimblätter einiger *Cassia*-arten, sowie von *Smithia sensitiva* sich durch eine Reaktion in den Blattstielen heben, wenn die Kotyledonarflächen gerieben werden. Es scheint sich um eine Reiztransmission von der Blattfläche zum Stiele zu handeln. Näher untersucht ist die Erscheinung nicht.

e) Blütenteile.

Ein Reaktionsvermögen und eine Empfindlichkeit für Stoss- und Erschütterungsreiz sowie eine entsprechende Reizausbreitung von der gereizten Stelle aus findet sich vielfach auch in der Blütenregion, namentlich an Staubgefässen und Narben von Griffeln. Es gibt eine Anzahl derartiger Organe, die bei Berührung bestimmt gerichtete, im Dienste der Bestäubungseinrichtungen stehende Reizbewegungen ausführen (Literatur und Fälle bei Kabsch 1861; Pfeffer 1873, S. 151; Hansgirg 1890, 1893; Haberlandt 1901b).

Bei den Staubgefässen pflegt die Reaktion auf die berührte Stelle beschränkt zu bleiben; doch müssen auch hier vielfach von den berührten Zellen aus Reizleitungen in das Innere des Gewebekörpers stattfinden, soll die Reizbewegung zustande kommen. Dies dürfte z. B. gelten für die Staubgefässe der *Cynareen* (*Centaurea*), von *Berberis*, *Mahonia* und manchen anderen, namentlich für diejenigen, bei denen besondere „Sinneszellen“ zur Perzeption des Reizes ausgebildet sind (Haberlandt 1901b). Doch fehlen hier eingehendere Untersuchungen.

Eine Fortleitung des Reizes von einem Staubgefässe auf andere nicht gereizte Staubgefässe scheint nur bei der *Tiliaceengattung* *Sparmannia*, im besonderen bei *Sp. africana* beobachtet zu sein (Morren 1841; Hansgirg 1893, S. 144; Haberlandt 1901b, S. 48 ff.). Ob bei dieser Pflanze auch am einzelnen Staubgefässe eine völlige Trennung der Perzeptions- und Reaktions-

¹⁾ Erwähnt sei weiter, dass die Blätter von *Dionaea* sich auch unter dem Einflusse einer chemischen Reizung schliessen. Im Gegensatz zu der Reaktion nach einer Stossreizung erfolgt diese Schliessbewegung ganz langsam und allmählich, so dass sie oft erst nach 24 Stunden beendet ist. Diese Reaktion wird auch ausgelöst durch Zuleitung eines Reizes von der Blattfläche zu den Bewegungsgelenken (Ch. Darwin 1876, S. 269 ff.; 1881, S. 204).

zone besteht, wie z. B. Morren annahm, ist nach den Beobachtungen *Haberlandts* (1901b, S. 49 ff.) recht zweifelhaft. Überhaupt muss darauf hingewiesen werden, dass wir über den ganzen Reizvorgang bei den Staubgefässen und Griffeln noch recht unvollkommen unterrichtet sind.

Bei den auf Stoss- und Berührungsreiz reagierenden Griffeln (Literatur auch bei *Oliver* 1887a, S. 165 und *Hansgirg* 1893, S. 146 ff.) scheint dagegen eine Reizausbreitung recht häufig zu sein. Bei einigen *Scrophulariaceen*, *Bignoniaceen* und *Pedaliaceen* besteht die Narbe aus zwei Lappen, die in ungereiztem Zustande weit auseinander klaffen, sich aber sofort schnell fest zusammenlegen, wenn eine von ihnen auf der Innenseite gereizt wird. Bei *Martynia lutea*, *proboscidea* und *Mimulus cardinalis* u. a., nicht dagegen bei *Mimulus luteus* wird durch die Reizung des einen Narbenlappens auch im anderen Lappen die Reaktion ausgelöst (*Heckel* 1874, S. 702 ff.; *Hansgirg* 1893, S. 147; vgl. namentlich für *Mimulus* auch die zahlreichen Versuche *Gärtners* 1844, S. 254 ff.), indem eine Reizleitung vom einen zum andern besteht (*Oliver* 1887a, S. 167 ff.).

Aber auch bei den Blütenblättern, die mit Bewegungsvermögen ausgestattet sind, sind Reiztransmissionen beobachtet worden. Ja bei den Blütenblättern einiger der in jeder Hinsicht so überaus interessanten Orchideenblüten scheint sogar eine völlige Trennung der Perzeptionszone und der Reaktionszone vorzukommen. Bei *Masdevallia muscosa* z. B. besteht (*Oliver* 1887 S. 242 ff.) die Unterlippe der Blüte (das „*Labellum*“) aus einem fleischigen Halsteile und einem verbreiterten, mit Kamm versehenen Endblatte. Reizt man durch Stoss oder Berührung diesen Kamm, so wird das Endblatt durch eine Krümmung des Halses nach aufwärts geklappt. Der motorische Teil selbst, der Hals, ist gegen Berührung oder Stoss nicht empfindlich. Ähnlich verhält sich die Orchidee *Pterostylis* (*Oliver* 1887, S. 246).

Ob bei der Auslösung der „*Pollenschleuder*“ bei einigen tropischen Orchideen aus der Gruppe der *Catasetidae* (*Catasetum*, *Mormodes*, *Cynoches*) ebenfalls eine Reizleitung von anderen Blütenteilen her (nämlich von den Antennen der Säule) von Bedeutung ist, wie *Darwin* (1877, S. 152 ff.) nach eingehender Untersuchung annimmt, lässt sich vorläufig noch nicht sicher beurteilen. Nach *Hart* (1896, S. 225 ff.) handelt es sich bei der Pollenentleerung um einen rein mechanischen Vorgang.

Auch lässt sich nach den bisherigen Beobachtungen noch nicht klar übersehen, ob bei den Grasblüten, bei denen durch mechanische Erschütterungen der verschiedensten Art die Öffnung der Spelzen und das Wachstum der Staubgefässe ausgelöst wird, Reizleitungen irgend welche Art an der Einleitung der Reaktion beteiligt sind (siehe dazu *Tschermak* 1904, S. 445 ff., dort auch die weitere Literatur).

2. Leitung von Kontaktreizen und chemischen Reizen.

a) *Drosera*.

Wie bei *Dionaea* und *Aldrovanda*, so sind auch bei dem Sonnentau, *Drosera*, Reizleitungsvorgänge für die Einrichtungen zum Insektenfange dienstbar gemacht. Wir werden bei dieser Pflanze eine Anzahl ganz neuer

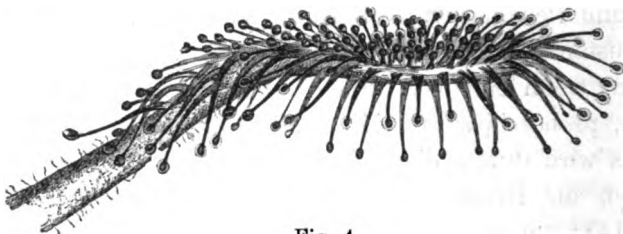


Fig. 4.

Blatt von *Drosera rotundifolia* in ungereiztem Zustande. Seitenansicht. (Nach Ch. Darwin 1876.)

Tatsachen kennen lernen, die von grosser theoretischer Bedeutung und auch für den Tierphysiologen von Interesse sind. Wir verdanken ihre Kenntnis den Untersuchungen Nitschkes (1860) und namentlich Ch. Darwins (1876). Als Beispiel sei *D. rotundifolia* gewählt, an die sich viele andere Arten im



Fig. 5.

Blatt von *Drosera rotundifolia*, in gereiztem Zustande. Flächenansicht. (Nach Ch. Darwin 1876.)

wesentlichen anschliessen (Ch. Darwin 1876, S. 252 ff.). Wie *Dionaea*, so fängt sich auch *Drosera* mit den Blättern Insekten ein, um sie zu verdauen. Bei *D. rotundifolia* sind die Blätter kreisrunde, gestielte Scheiben, oberseits dicht bedeckt mit haarartigen Gebilden, die von der oberen Blattfläche und vom Blattrande entspringen (Fig. 4). Diese von Darwin Tentakeln genannten, nach allen Seiten vom Blatte oberseits ausstrahlenden Haare, die im Zentrum der Blattfläche sehr kurz sind, nach dem Blattrande zu immer länger und länger werden, tragen je am apikalen Ende ein Drüsenköpfchen, das ein einem Tautröpfchen nicht unähnliches Tröpfchen klebrigen Sekretes sezerniert. Diese Tentakeln dienen zum Einfangen der Insekten. Wenn nämlich ein kleines Insekt mit einem oder mehreren dieser Tentakeln in Berührung kommt, so bleibt es an dem klebrigen Sekrete hängen. Kurze Zeit darauf tritt eine merkwürdige Erscheinung ein: Die Tentakeln krümmen sich an ihrer Basis sämtlich radial nach innen, wodurch die Beute, an welchem Tentakelköpfchen sie auch hängen geblieben ist, in das Zentrum der Blattscheibe und mit fast allen übrigen Drüsenköpfchen in Berührung gebracht wird. Darauf ist es offenbar abgesehen; denn die Tentakeln fangen nun an, das Insekt zu verdauen (Fig. 5).

Verfolgt man die Einwärtskrümmung der Tentakeln genauer, so sieht man, dass ein Unterschied in dem Vorgange besteht, wenn das Insekt sich auf einem der zentralen Tentakeln und wenn es sich auf einem solchen am Blattrande gefangen hat. Ist das Tier nämlich an einem zentralen Tentakel hängen geblieben (Nitschke 1860, S. 231 ff.; Ch. Darwin 1876, S. 8 ff.), so bleibt dieser ungekrümmt. Aber die sämtlichen, weiter nach dem Blattrande hin gelegenen sowie die peripherischen Tentakeln machen eine Krümmung um $180-270^{\circ}$ nach der Blattmitte hin, bis sie mit ihren Drüsenköpfchen die Beute berühren. Es geht also von dem Köpfchen des zentralen Tentakels, das durch die Berührung mit dem Insekte gereizt ist, ein Impuls aus, der sich radial über das ganze Blatt ausbreitet und in den übrigen Tentakeln die Krümmungsreaktion auslöst. Dabei kann man beobachten, wie zunächst die der Reizstelle benachbarten, dann die weiter und weiter entfernten Tentakeln die Reaktion ausführen. Übrigens pflegt sich auch die Blattscheibe selbst infolge des zugeleiteten Impulses am Rande etwas konkav zu krümmen (Ch. Darwin 1876, S. 10).

Anders und zwar komplizierter verläuft der Vorgang, wenn das Insekt sich an einem Randtentakel gefangen hat. Alsdann ist es zunächst die Basis dieses Randtentakels, durch deren Krümmung das Drüsenköpfchen in radialer Richtung nach der Blattmitte hin bewegt wird. Diese Krümmung kann nach 10 Sekunden beginnen und manchmal schon nach 17—18 Minuten vollendet sein (Ch. Darwin 1876, S. 10 u. 22). Die Bewegung bleibt zunächst stets auf den einen Randtentakel beschränkt (Ch. Darwin 1876, S. 212 ff.). Sie schreitet solange voran, bis das eingefangene Tier mit einem oder mehreren Drüsenköpfchen der Blattmitte in Berührung gebracht ist. Nun erst geht von ihnen aus ein Impuls über das Blatt, wodurch auch die übrigen Randtentakeln usw. sich nach der Blattmitte krümmen (Ch. Darwin 1876, S. 10). Häufig bleibt allerdings die Krümmung des Tentakels auf die eine Blathälfte beschränkt (1876, S. 19).

Durch Ch. Darwins Untersuchungen (1876) wissen wir auch, durch welche Reizanlässe die Tentakelköpfchen gereizt werden. Dieselben Erscheinungen, wie sie durch das Insekt veranlasst werden, treten nämlich auch dann ein, wenn man die Drüsenköpfchen durch Berührung mit irgendwelchen festen Körpern oder durch bestimmte gelöste chemische Körper reizt. Die Empfindlichkeit gegen Berührung (Kontakt) ist wie bei den Ranken der Tastempfindlichkeit unserer Haut ganz ähnlich (Pfeffer 1885, S. 511 ff.). Von chemischen Körpern wirken am intensivsten stickstoffhaltige organische und anorganische Verbindungen.

Von ganz besonderem Interesse ist aber weiter die ebenfalls von Ch. Darwin zuerst festgestellte (1876, S. 17 ff., S. 208 ff.) Tatsache, dass ganz allein das Drüsenköpfchen und ein ihm nächstgelegener kleiner Teil der Tentakeln den Reiz perzipieren kann, die an der Basis der Tentakeln gelegene Reaktions-

zone dagegen keine Empfindlichkeit besitzt. Nach entsprechender Reizung der Reaktionszone tritt die Bewegung nicht ein¹⁾. Darwin hatte durch diese Beobachtung den ersten sicheren Fall einer völligen Trennung der Perzeptions- und der Reaktionszone bei Pflanzen ermittelt. Jetzt steht *Drosera* in dieser Beziehung, wie wir schon sahen (vergl. S. 707), nicht mehr vereinzelt da.

Da bei *Drosera* also allein von den Drüsenköpfchen die Reiztransmission ausgeht, so entstand die weitere Frage von grösster Bedeutung: Wirkt der Reiz, der von einem zentralen Tentakel auf die übrigen Tentakeln ausstrahlt, direkt auf deren Reaktionszone oder wirkt er durch den Basalteil der Tentakeln aufsteigend nur auf deren Drüsenköpfchen und schreitet ein „Bewegungsreiz“ alsdann erst von den Köpfchen der Tentakeln nach unten fort? mit anderen Worten: haben wir es bei *Drosera* mit einer Umsetzung des Reizes in den Drüsenköpfchen zu tun, mit einem „Reflexbogen“, bestehend aus sensiblem und motorischem Aste und Zentralorgan? Wiederum war es Darwin, der sich diese Frage vorgelegt und sie in ersterem Sinne beantwortet hat. Dass es sich nicht um einen Reflexvorgang handelt, geht nämlich aus einem sehr einfachen Versuche hervor: Schneidet man von einigen Tentakeln die Drüsenköpfchen ab, so krümmen sie sich wie bisher, wenn von anderen Tentakeln ein Reiz zugeleitet wird (Ch. Darwin 1876, S. 208, S. 219 ff.). —

Die Krümmung der Tentakeln ist nun nicht die einzige Reaktion, die durch die Reizung der Drüsenköpfchen ausgelöst wird. Es gibt auch noch andere Reaktionen, die nicht weniger unser Interesse verdienen. Beobachtet man nämlich einen Tentakel nach Reizung des Köpfchens aufmerksam mit blossen Auge oder mit einer Lupe, so sieht man, wie nach einiger Zeit der zunächst ziemlich gleichmässig rot gefärbte Tentakel ein geflecktes Aussehen bekommt: Diese Verfärbung wird durch eigentümliche Veränderungen in den Zellen hervorgerufen, die als Folge der Reizung zunächst im Drüsenköpfchen auftreten und sich alsdann auf den Tentakelstiel und von ihm aus auch auf andere Tentakeln ausbreiten. Diese Veränderungen, die sowohl durch chemische wie auch durch mechanische Reize ausgelöst werden, sind wiederum von Darwin entdeckt (1876, S. 34 ff.) und von ihm als Aggregation bezeichnet worden. Sie bestehen im wesentlichen darin, dass das Plasma an Volumen (durch Wasseraufnahme?) zunimmt, die Zellsaftvakuolen aber sich verkleinern. Gleichzeitig beginnt eine lebhafteste Plasmaströmung. Die zusammengeballten Vakuolen vermehren sich und verändern fortgesetzt ihre Gestalt (siehe über Aggregation auch Fr. Darwin 1876; Schimper 1882, S. 233 ff.; Gardiner 1886, S. 229 ff.; De Vries 1886, S. 1 ff.; Goebel 1891, S. 198 ff.). Ausser-

¹⁾ Nitschke hielt das ganze Blatt für empfindlich: die beiden Seiten der Spreite, sowie die Tentakelstiele. Die Angaben Darwins wurden durch Batalin (1877, S. 65 ff.) bestätigt.

dem kann, allerdings nur nach starker chemischer Reizung, namentlich nach solcher mit kohlensaurem Ammonium (Ch. Darwin 1876, S. 38, 42), in dem Zellsafte eine Ausfällung (Granulation) eintreten¹⁾.

Da die Aggregation nicht auf den direkt gereizten Tentakel beschränkt bleibt, sondern sich, wie gesagt, auch auf die anderen Tentakeln erstreckt, so könnte es zunächst so scheinen, als ob man in der Ausbreitung der Aggregation von Zelle zu Zelle und von einem Tentakel zum anderen die Ausbreitung desjenigen Impulses zu sehen hätte, durch den auch die Krümmung der Tentakeln veranlasst wird. Die Beobachtungen Darwins machen es aber sehr wahrscheinlich, dass wir es mit zwei verschiedenen Leitungsprozessen zu tun haben, die unabhängig nebeneinander herlaufen. Die Aggregation kann nämlich unabhängig von der Krümmung vorkommen und sich ausbreiten (Ch. Darwin 1876, S. 34; Gardiner 1886, S. 233); sie kann sich ferner langsamer oder auch schneller über die Tentakeln eines Blattes verbreiten als der Impuls, der die Krümmung auslöst. Weiter beginnt sie, wie wir gleich noch näher sehen werden, stets, auch in den sekundär durch Reiztransmission gereizten Tentakeln, in den Drüsenköpfchen und ist oft noch nicht bis zu den Basalteilen der Tentakeln fortgeschritten, wenn dieselben schon ausgesprochen gekrümmt sind. Dem entspricht es, dass die Zusammenballung in einem sekundär gereizten Tentakel, dem das Drüsenköpfchen genommen ist, wenigstens dann, wenn die primäre Reizung nicht allzu intensiv war²⁾, ausbleibt, obwohl die Krümmungsreaktion erfolgt.

Die Aggregation scheint vielmehr mit einer gesteigerten Sekretionstätigkeit der Tentakelköpfchen zusammenzuhängen. Dann müsste freilich eine solche Sekretion von dem primär gereizten Tentakel aus durch Reizleitung in den übrigen Tentakelköpfchen ausgelöst werden. Dies ist nach Darwins Beobachtungen in der Tat der Fall: Kurze Zeit, nachdem die durch Reizleitung gereizten Tentakeln begonnen haben, sich einzukrümmen, fangen ihre Köpfchen, ehe sie noch mit dem reizenden Gegenstande in Berührung gekommen sind, an, in verstärkter Masse Sekret auszuschcheiden (Ch. Darwin 1876, S. 12, S. 76 ff.), das sich durch ausgesprochen saure Reaktion von dem ursprünglichen Sekrete unterscheidet. Ob diese Sekretionstätigkeit der Drüsenköpfchen, die nach jeder Art von Reizung, mechanischer sowohl wie chemischer,

¹⁾ Nur nebenbei sei erwähnt, dass in den Drüsenzellen des Tentakelköpfchens infolge chemischer Reizung, die zur Aufnahme von Substanzen führt, noch weitere interessante Veränderungen eintreten: Der Kern verkleinert sich, dagegen nimmt das Chromatin zu und differenziert sich in Fäden, die sich ähnlich gruppieren wie vor den Zellteilungen. Ausserdem soll in denselben Zellen der Köpfchen das Plasma infolge der Reizung an Menge abnehmen, die Vakuolen aber zunehmen (Huie 1897, 1898, 1899; Rosenberg 1899).

²⁾ Wird dagegen ein Drüsenköpfchen sehr intensiv gereizt, so kann die Aggregation auch in einem benachbarten dekapitierten Tentakel erfolgen. Dies ist, worauf schon Pfeffer (1904, S. 468) hingewiesen hat, wohl begreiflich, da die Ausbreitungsgrenze der Aggregation stets von der Intensität der Reizung abhängt.

eintritt, durch dieselben Reizleitungsvorgänge wie die motorische Reaktion ausgelöst wird, wissen wir zunächst natürlich nicht. Immerhin dürfte es recht wahrscheinlich sein. Jedenfalls kann die erhöhte Tätigkeit der Drüsen nicht schlechthin eine Folge der Krümmung in den Tentakelstielen sein; denn sie erfolgt auch an zentralen Tentakeln, die sich nicht krümmen (Ch. Darwin 1876, S. 219).

Ist die ausgesprochene Vermutung richtig, so würden die beiden Reizleitungsvorgänge, die wir alsdann im Blatte von *Drosera* zu unterscheiden hätten: nämlich der die Krümmung und die Sekretion auslösende einerseits, der die Aggregation bewirkende andererseits, in höchst merkwürdiger Weise, gewissermassen reflektorisch, verkettet sein (Ch. Darwin 1876, S. 48, S. 220). Der eine Teil des „Reflexbogens“ würde bestehen in der Leitung vom perzipierenden Drüsenköpfchen eines Tentakels der Blattmitte zu den anderen Tentakelköpfchen; hier würde durch den Beginn der Sekretionstätigkeit in den Drüsenzellen der zweite Teil des Reflexbogens ausgelöst werden, der nach abwärts fortschreitend die Aggregation bewirkt.

Für diese Auffassung¹⁾, dass die Zusammenballung mit der Sekretionstätigkeit der Drüsen direkt in Beziehung steht, spricht auch die Tatsache, dass die Aggregation nicht nur bei *Drosera*, sondern auch bei vielen anderen insektenfressenden Pflanzen vorkommt, die andere oder gar keine Bewegungen mit den Blättern ausführen, so z. B. bei *Dionaea* (Ch. Darwin 1876, 271 ff.); *Aldrovanda* (Ch. Darwin 1876, S. 295; Fenner 1904, S. 376); *Drosophyllum* (Ch. Darwin 1876, S. 306; Fenner 1904, S. 421); *Sarracenia* (Schimper 1882, S. 231 ff.; Fenner 1904, S. 354) u. a.

b) Andere insektenfressende Pflanzen.

Übrigens muss hier erwähnt werden, dass *Drosera* nicht der einzige Fall unter den insektenfressenden Pflanzen zu sein scheint, wo sich durch den Beginn einer gesteigerten Sekretionstätigkeit in Drüsen, die von der Perzeptionsstelle des Reizes entfernt sind, eine Reizleitung bemerkbar macht. So wird z. B. durch die Reizung, welche ein Insektenkörper bewirkt, auf den Blättern von *Pinguicula vulgaris* nicht nur in den direkt mit dem Tiere in Kontakt befindlichen Drüsen die Sekretion angeregt, sondern, in konzentrischen Kreisen fortschreitend, auch in denen der umliegenden Blattpartien (Fenner 1904, S. 350). Ferner soll nach Fenner (1904, S. 419 ff.) die Sekretions- und Absorptionstätigkeit der sitzenden Drüsen auf den Blättern von *Drosophyllum*

¹⁾ Freilich muss darauf hingewiesen werden, dass manche Beobachtungen Darwins mit dieser Auffassung in Widerspruch zu stehen scheinen. Darwin hebt nämlich verschiedentlich hervor, dass die Zusammenballung nicht von der vermehrten Sekretionstätigkeit der Drüsen abzuhängen scheine (vergl. Ch. Darwin 1876, S. 49, 53, 241). Doch dürften wohl diese Widersprüche ihre Erklärung darin finden, dass Darwin nicht scharf zwischen Granulation und Aggregation unterschieden hat. Neue Untersuchungen wären hier sehr erwünscht.

lusitanicum z. T. durch eine Reizleitung von den Blattetakeln aus veranlasst werden. Doch sind diese Versuche nicht ganz einwandfrei.

Bei *Pinguicula*, welche nach mechanischer und chemischer Reizung ihre Blattränder nach oben einrollt, kann auch diese motorische Reaktion nach Ch. Darwin (1876, S. 339 ff.) durch einen von der Blattmittelrippe in querer Richtung nach den Blatträndern zugeleiteten Impuls ausgelöst werden. Doch ist die Reaktionszone auch selbst zur Perzeption befähigt. Über die Blattbewegungen bei *Dionaea*, die durch einen zugeleiteten chemischen Reiz veranlasst werden, vergl. Anm. 1 auf Seite 706.

3. Leitung tropistischer Reize.

α) Tropismen an oberirdischen Organen.

a) Haptotropismus und Chemotropismus bei *Drosera*.

Wir müssen an den Blättern von *Drosera* noch einer sehr merkwürdigen Tatsache gedenken, die festgestellt zu haben ein Verdienst Nitschkes ist (1860, S. 231, S. 239 ff.; siehe auch Ch. Darwin 1876, S. 221 ff.). Sie wird uns zu den weiterhin zu behandelnden Fällen von Reiztransmissionen hinüberleiten. Nitschke und Darwin haben nämlich beobachtet, dass nicht nur von den genau zentralen Tentakeln des Droserablattes, sondern überhaupt von allen Tentakeln, die auf der Blattscheibe befestigt sind (dagegen nicht, wie wir sahen, von denen des Blattrandes), die übrigen Tentakeln des Blattes durch Reizleitung veranlasst werden können, sich zu krümmen. Diese Einkrümmung erfolgt aber nicht genau in der Richtung des Blattscheibenradius, wie es bei der Reizung eines zentralen Tentakels der Fall war, sondern die Richtung wird beeinflusst durch den Ort, von dem aus der Reiz sich ausbreitet (vgl. Fig. 6). Mit anderen Worten: bei Reizung des Köpfchens eines exzentrischen Tentakels krümmen sich die übrigen Blattetakeln nicht nach dem Zentrum der Blattscheibe, sondern nach demjenigen Tentakel hin, der von dem Aussenreiz primär betroffen wurde. Reizt man also zwei Tentakeln, die in einiger Entfernung vom Blattzentrum auf der Blattscheibe einander gegenüber liegen, so krümmen sich die Tentakeln der einen Blathälfte nach dem einen gereizten Tentakel, die der anderen Hälfte nach dem anderen, indem sich mit Darwins Worten auf einem solchen Blatte gewissermassen zwei Räder bilden, deren Speichen von den Tentakelstielen, deren

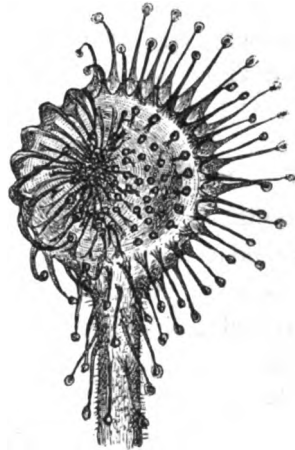


Fig. 6.

Blatt von *Drosera rotundifolia*. Nach Reizung eines Tentakels, der nicht genau zentral gelegen ist. (Nach Ch. Darwin 1876.)

Achsen von den zu einer Masse bei einander liegenden Drüsenköpfchen der gekrümmten Tentakeln gebildet werden.

Wir sehen aus diesen Tatsachen, dass der Reizleitungsprozess in unserem Falle nicht schlechthin eine in den Eigenschaften des Reaktionsorganes, der Tentakelbasis, fest begründete Reaktion auszulösen vermag, sondern dass die Reiztransmission, je nach der Richtung, in der sie sich im Blatte ausbreitet, auch die Richtung der Krümmung bedingt, so dass sich also manche Tentakeln gerade in entgegengesetzter Richtung krümmen können wie nach Reizung eines zentralen Tentakels. Der Reizanlass oder die Richtung der Reizausbreitung bestimmt also nicht nur die Quantität, sondern in gewissem Sinne auch die Qualität der Reizreaktion. Gerade solche qualitätsbestimmenden Reizleitungsvorgänge, wie sie bei den tropistischen Reizvorgängen vorkommen, sind es, die das Interesse des Reizphysiologen ganz besonders in Anspruch nehmen müssen.

Nach den mitgeteilten Beobachtungen an den Droserablättern war es selbstverständlich, dass sich Darwin schliesslich die Frage vorlegte, ob auch schon an dem primär gereizten Tentakel die Krümmungsrichtung durch den Ort der Reizung beeinflusst werden kann. Merkwürdigerweise fielen solche Versuche stets ganz negativ aus: Die Reaktion erfolgte bei den primär gereizten Tentakeln stets genau in Richtung des Blattradius, mochte nun die Reizung des Tentakelköpfchens auf der Oberseite, auf der Unterseite oder auf einer der beiden Flanken erfolgt sein.

b) Haptotropismus der Ranken.

Durch den Reizanlass verwandt mit der tropistischen Beeinflussung der Tentakelkrümmung bei *Drosera* sind die Reiztransmissionen, die sich bei den Ranken leicht feststellen lassen. Die Ranken (vergl. auch S. 703) besitzen nämlich eine ausserordentlich grosse Empfindlichkeit für Berührung oder Kontakt, eine Empfindlichkeit, welche ganz der Tastempfindlichkeit unserer Haut zu entsprechen scheint (Pfeffer 1885). Wird eine Ranke durch Berührung gereizt, so macht sie an der gereizten Stelle eine Krümmung, so dass die Reizstelle konkav wird. Diese Reaktionsbefähigung setzt die Ranke in den Stand, andere Pflanzenteile, Holzstäbe u. dgl. als Stützen zu umwickeln. Die Krümmung bleibt indessen niemals ganz genau auf die berührte Zone beschränkt, sondern breitet sich nach oben und unten über die lokale Reizstelle um einige Millimeter bis zu einem Zentimeter aus (De Vries 1873, S. 305 ff.; Pfeffer 1885, S. 509 ff.). Dies dürfte nur durch eine Transmission des Reizes möglich sein. Aber nicht nur nach oben und unten breitet sich der Reiz aus; von der Reizstelle aus muss ein Impuls die Ranke auch in der Querrichtung durchsetzen, soll überhaupt die haptotropische Reaktion zustande kommen. Wie meine eingehenden Untersuchungen der Krümmungsmechanik ergeben haben (Fitting 1902, S. 373 ff.; 1903,

S. 569 ff.), kommt die Krümmung nämlich dadurch zustande, dass die der Reizstelle abgewendete, konvex werdende Seite der Ranke anfängt, sehr schnell zu wachsen und zwar viel schneller als die berührte, konkav werdende Seite. Da die Krümmung schon wenige Sekunden nach der Reizung beginnen kann, so muss die Reiztransmission, welche dieses beschleunigte Wachstum auslöst, sehr schnell durch den Rankenkörper hindurch stattfinden.

Ferner gelang es mir, bei den Ranken noch einen weiteren Fall von Reizleitung festzustellen, der deshalb besonders interessant ist, weil er sich nicht direkt in einer Reaktion äussert. Es gibt nämlich zwei Sorten von Ranken, einmal solche, die befähigt sind, nach entsprechender Berührung sich nach allen Radian ihres Querschnittes zu krümmen, sodann solche, die vorzüglich nur nach einer Seite reaktionsbefähigt sind. Deshalb sprach man früher von allseits empfindlichen und von einseits empfindlichen Ranken, indem man glaubte, aus einer einseitigen Reaktionsbefähigung auf eine einseitig lokalisierte Perzeptionsbefähigung schliessen zu können. Ich konnte nun aber beweisen (Fitting 1902, S. 373 ff.; 1903, S. 557 ff.), dass auch an den einseits reaktionsbefähigten Ranken gleichwohl alle Seiten den Berührungsreiz perzipieren, ja dass sogar alle Seiten annähernd gleich kontaktempfindlich sind. Wenn man nämlich die reaktionsbefähigte Seite, d. h. also diejenige, die bei der Krümmung konkav wird, reizt und gleichzeitig ebenso stark die entgegengesetzte Seite, die sogenannte „Oberseite“, so tritt keine Krümmung ein; mit anderen Worten: die Reizung dieser Oberseite löst zwar keine Krümmung aus, veranlasst aber, dass die bei alleiniger Reizung der reaktionsbefähigten Unterseite eintretende Krümmung gänzlich ausbleibt (vergl. Fig. 7). So können wir also das Perzeptionsvermögen der Zellen an der Oberseite nur erschliessen aus der Hemmung einer anderen Reaktion. Es ist aber weiter klar, dass aus diesem Erfolge nicht nur das Empfindungsvermögen der Oberseite zu entnehmen ist, sondern gleichzeitig auch eine entsprechende Reizleitung von der Oberseite ins Rankeninnere. Ohne sie könnte ja die Krümmungsreaktion nicht völlig aufgehoben werden (Fitting 1903, S. 626 ff.). So kann denn auch die Ausbreitung einer Reizung der Rankenoberseite von einer lokal berührten Stelle nach aufwärts und nach abwärts am Rankenkörper ganz ebenso beobachtet werden wie bei der Reizung der Unterseite (Fitting 1903, S. 564). Dieser Fall von Reizleitung, auf die keine sichtbare Reaktion folgt, ist deshalb von Interesse, weil er zeigt, dass es offenbar am Pflanzenkörper auch Perzeptionsprozesse und

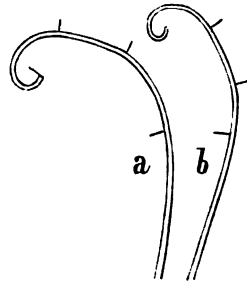


Fig. 7.

Ranken zwischen den Marken oberseits und unterseits durch je einmaliges Reiben gereizt. *a* *Passiflora coerulea*, *b* *Pilogyne suavis*.
(Nach Fitting, 1903.)

Reiztransmissionen gibt, die sich nicht durch Reaktionen verraten und die wir nur indirekt erschliessen können. Ich werde später darauf noch einmal zurückkommen müssen.

Übrigens können wir nicht nur aus der Krümmung, die bei einer Ranke als Folge einer Kontaktreizung an der berührten Stelle eintritt, oder aus der Hemmung einer solchen Reaktion nach gleichzeitiger Reizung der Oberseite, sondern auch aus anderen Reizreaktionen auf Reizleitungsvorgänge besonderer Art bei den Ranken schliessen. Nachdem sich nämlich eine Ranke mit ihrer Spitze um eine Stütze gewickelt hat, rollt sich nach einiger Zeit (einigen Stunden oder Tagen) der oft bis zu 10 oder 20 cm lange basale, zwischen Sprossachse und Stütze gelegene Teil der Ranke, der niemals mit der Stütze in Berührung gekommen ist, von der Stütze aus schraubenförmig zusammen. Dadurch wird der Spross näher an die Stütze herangezogen. Ich konnte nun zeigen, dass diese Reaktion, in manchen Ranken wenigstens (z. B. denen von *Actinostemma*), ebenfalls durch eine von der Stütze ausgehende Reiztransmission ausgelöst wird (Fitting 1904, S. 481 ff.), wobei es zunächst unentschieden bleibt, ob diese Reizleitung mit der des Kontaktreizes identisch ist. Eine Reizleitung macht sich bei den Ranken ferner darin geltend, dass schon kurze Zeit nach Umwicklung der Stütze das Wachstum der basalen, freien, Rankenzone retardiert und schliesslich ganz gehemmt wird (Fitting 1903, S. 608; 1904, S. 474 ff.) und dass unter dem Einflusse der Stützenumwicklung die Gewebe in den federartig eingerollten freien Rankenteilen sehr verfestigt werden. Eine solche Verfestigung der Gewebe, verbunden mit Neubildung von Gewebeschichten, durch gesteigerte Tätigkeit des Cambiums findet auch in den Rankenteilen statt, welche die Stütze erfasst haben (vgl. dazu z. B. Mohl 1827, S. 70 ff.; Pfeffer 1871, S. 95 ff.; Darwin 1876 a, S. 35 ff.; v. Derschau 1894; Treub 1883, S. 44 ff.; v. Lengerken 1885, S. 337 ff.; O. Müller 1887, S. 97 ff.; Worgitzky 1887, S. 2 ff.; Schenck 1892, S. 240; Ewart 1898, S. 187 ff.).

c) Haptotropismus bei Pilzen.

Eine Leitung des haptotropischen Reizes wurde ferner auch beobachtet bei den Sporangienträgern einiger Schimmelpilze. Diese Sporangienträger sind lange, zylindrische, einzellige Gebilde, die sich senkrecht von dem Substrat in die Luft erheben und am apikalen Ende ein kugelförmiges Sporangium tragen. Diese Träger sind z. B. bei *Phycomyces* haptotropisch empfindlich. Die Reaktion erfolgt in seinem obersten, allein wachstumsfähigen Teile, einige Millimeter unterhalb der Ansatzstelle des Sporangiums. Die Krümmung tritt in der wachstumsfähigsten Zone nicht nur dann ein, wenn diese Stelle gereizt wird, sie wird auch ausgelöst durch Berührung anderer Stellen in der Wachstumszone (Errera 1884, S. 363; Wortmann 1887, S. 803 ff.), ja sogar durch einseitige Berührung des Sporangiumköpf-

chens (Trzebiński 1902, S. 123 ff.). Wird das Köpfchen dagegen nicht einseitig, sondern allseitig oder am apikalen Pole berührt, so unterbleibt zwar die Krümmung, gleichwohl aber wird auch jetzt ein Reiz nach der Wachstumszone der Träger geleitet, der sich in einer Wachstumsverlangsamung, bei ganz kurzer Berührung eventuell auch in einer Wachstumsbeschleunigung äussert (Trzebiński 1902).

d) Phototropismus.

Wenn ich mich nun von der Transmission des haptotropischen Reizes zu den anderen exquisiten Fällen der Leitung tropistischer Reize wende, d. h. solcher Reizleitungsvorgänge, die in der motorischen Zone nicht allein eine Krümmung auslösen, sondern auch deren Richtung bestimmen, so wäre zuvörderst wiederum Darwins als desjenigen Forschers zu gedenken, der zum ersten Male die Aufmerksamkeit der Pflanzenphysiologen auf solche Reiztransmissionen gelenkt hat. Seinem Verdienste tut es keinen Eintrag, dass trotz vieler darauf verwendeter Mühe nicht alle von ihm angeführten Fälle Bestätigung gefunden haben. Dies gilt namentlich für die Wurzelspitze.

Auf oberirdische Pflanzenteile erstrecken sich nur seine Beobachtungen über die Transmission des phototropischen Reizes. Eine solche Leitung stellte Darwin (1881, S. 400 ff.) bei einer Anzahl von Keimlingen aus den Klassen der Monokotylen und Dikotylen fest. Ja er schloss aus seinen Versuchen sogar, dass für den Lichtreiz Perzeptions- und Reaktionszone völlig getrennt seien. Er untersuchte namentlich die „Keimblätter“ einiger Gräser, von *Phalaris canariensis* und *Avena sativa*. Dieses Keimblatt, eine zylindrische, geschlossene, innen hohle Scheide, die das erste Laubblatt in längs zusammengefaltetem Zustande umschliesst, ist das Organ, das bei der Keimung der in der Erde eingeschlossenen Samen sich in die Luft erhebt. Wenn man es einseitig beleuchtet, so krümmt es sich schnell und sehr intensiv nach dem Lichte hin. Der „Zweck“ dieser Reizbewegung leuchtet ohne weiteres ein: Es soll dadurch das erste Laubblatt, welches die Keimblattscheide stets am oberen Ende durchbricht, in möglichst günstiges Licht gebracht werden.

Darwin (1881, S. 405 ff.) beobachtete nun an Keimlingen von *Phalaris*, die in feinem, feuchtem Sande kultiviert wurden, dass sich auch die unterirdischen, nicht vom Licht berührten Basalteile der Keimblätter deutlich lichtwärts krümmten. Als er (1881, S. 405 ff.) aber die Spitze des Kötyledo z. B. durch eine aus Stanniol angefertigte Kappe oder durch eine geschwärzte Glaskappe verdunkelte, blieb das ganze Keimblatt selbst bei langer einseitiger Beleuchtung meist gerade. Aus ähnlichen Versuchen mit den Keimlingen des Hafers (*Avena*), des Rotkohles (*Brassica oleracea*) und der Rübe (*Beta vulgaris*) schloss er (1881, S. 414), dass bei sehr verschiedenen, vielleicht sämtlichen Keimlingen allein die Spitze lichtempfindlich sei und dass von ihr

aus ein Impuls in die nicht phototropisch empfindliche Basis des Keimblattes oder des Keimsprosses geleitet werde.

Obwohl diese Angaben Darwins über die Fortleitung des heliotropischen Reizes nicht unwidersprochen blieben und namentlich in Wiesner (1881, S. 60 ff.) einen heftigen Gegner fanden, sind sie doch der Hauptsache nach durch die überaus exakten und umfassenden Versuche Rotherts bestätigt und erweitert worden (1892, besonders 1894). Ihm gelang es, nachzuweisen, dass nicht nur bei Keimlingen der Monokotylen und der verschiedensten Dikotylen, sondern auch in den zylindrischen Sämlingsblättern der Zwiebel (*Allium Cepa*), in verschiedenen Blattstielen (z. B. von *Tropaeolum minus* 1894, S. 115 ff.) und in sehr verschiedenen Stengelorganen entwickelter Pflanzen (1894, S. 125 ff.) der phototropische Reiz geleitet wird. Vöchting zeigte weiterhin (1888, S. 521 ff.) durch Versuche, die Rothert (1894, S. 122; vergl. auch Krabbe 1889, S. 254 ff.), wie mir scheint ohne genügenden Grund, nicht für einwandfrei hält, dass auch bei den Blättern von *Malva* eine solche Reizleitung von der Blattfläche nach dem zwischen ihr und dem Blattstiele gelegenen Bewegungsgelenke und nach dem Blattstiele, deren Krümmung dirigierend, stattfindet. Über ähnliche Versuche, die z. T. nicht beweiskräftig erscheinen, an den Blättern von *Tropaeolum*¹⁾, *Humulus*, *Corylus*, *Aesculus* u. a., berichtete neuerdings auch Haberlandt (1904, S. 105 ff.; 1905, S. 9 ff.)²⁾. Es scheint demnach, als sei die Leitung des phototropischen Reizes eine bei den höheren Pflanzen recht weit verbreitete Erscheinung.

Dagegen vermochte Rothert die weitere Angabe Darwins, dass bei den Keimlingen ganz allgemein nur die Spitze oder der oberste Teil phototropisch empfindlich ist, die motorische Zone aber eine solche Empfindlichkeit völlig entbehrt, nicht allgemein zu bestätigen (1894, S. 34 ff.). Eine solche völlige Trennung der Perzeptions- und der Reaktionszone konnte er vielmehr nur für die Keimlinge gewisser Gräser aus der Gruppe der Paniceen (*Panicum miliaceum*, *sanguineum*, *Setaria viridis*) nachweisen (Rothert 1894, S. 67 ff.). Bei ihnen ist nur der (übrigens in geringem Grade auch phototropisch krümmungsfähige) Kotyledo heliotropisch empfindlich. Das nur bei dieser Gruppe der Gräser ausgebildete Stengelglied dagegen, auf dem das Keimblatt befestigt ist, das sog. Hypokotyl, krümmt sich nur unter dem Einflusse eines vom Kotyledo (also eines morphologisch andersartigen Organes) aus zugeleiteten Impulses.

Kann also auch sonst keine Rede von einer völligen Trennung der Perzeptionszone und der Reaktionszone für den phototropischen Reiz sein,

¹⁾ Gegenteilige Angaben für *Tropaeolum* siehe bei Darwin 1881, S. 414; Rothert 1894, S. 121.

²⁾ Die Versuche von v. Guttenberg (1905, S. 265 ff.) mit den Blättern von *Adoxa* und *Cynocrambe* sind ebenfalls nicht eindeutig.

so ist doch seltsamerweise vielfach die phototropische Empfindlichkeit ungleichmässig verteilt: In allen sicher bekannten, derartigen Fällen ist es eine kurze, nur wenige Millimeter (beim Kotyledon von *Avena* z. B. 3 mm, Rothert 1894, S. 49) lange Spitzenregion des Organes, die durch besonders grosse phototropische Empfindlichkeit ausgezeichnet ist, während der ganze übrige, basale Teil in geringerem, oft sehr viel geringerem Grade heliotropisch empfindlich ist. Dies lässt sich durch folgende Versuchsanordnung leicht nachweisen (Rothert 1894, S. 57 ff.): Beleuchtet man den besonders empfindlichen Spitzenteil einseitig, den weniger empfindlichen Basalteil ebenso intensiv oder auch etwas intensiver einseitig allein von der genau entgegengesetzten Seite (vergl. Fig. 8 I), so tritt die Krümmung im unteren Teile zwar zunächst im Sinne des direkten Lichteinfalles ein (Fig. 8 II), schlägt aber einige Stunden nach Versuchsbeginn in eine genau entgegengerichtete Krümmung um, im Sinne des Lichteinfalles auf die einseitig beleuchtete Spitze (Fig. 8 III). Solche Fälle einer ungleichmässigen Verteilung der heliotropischen Empfindlichkeit sind offenbar Übergangsglieder zwischen der gleichen Verteilung der Empfindlichkeit und der völligen Trennung der Perzeptions- und Reaktionszone.

Erwähnt sei hier, dass nicht nur der tropistisch wirkende Lichtreiz in den Pflanzen geleitet wird. Die photische Reizung scheint auch noch duktorische Vorgänge einzuleiten, die anders geartete Reaktionen auslösen. Doch sind sie bisher nicht näher untersucht worden. So soll z. B. nach Batalin (1871, S. 244; 1877, S. 147 ff.) die photonastische Bewegung, welche

die Schlafstellung herbeiführt, in den Gelenken der Blätter von *Oxalis Acetosella* auch dann erfolgen, wenn man nur die Blattspreite, aber nicht die Gelenke verdunkelt. Nach Schellenberg (1902, S. 20 ff.) hemmt bei den Keimlingen einiger Gräser (Hafer, Weizen, Gerste) schon die Beleuchtung der Kotyledonarspitze sowie die Beleuchtung der Blattspitzen das Wachstum der zu den betreffenden Blättern gehörigen, aber nicht belichteten Internodien (vergl. auch Massart 1902, S. 24). Ob bei den perennierenden Pflanzen, den unterirdischen Spross teilen, die eine ganz bestimmte Tiefenlage im Boden einnehmen (Rimbach 1899) eine Transmission des Lichtreizes von den oberirdischen Teilen aus zur Erreichung dieser normalen Tiefenlage behilflich ist, ist noch gänzlich unentschieden (vergl. Massart 1903, S. 27 ff.; Raun-

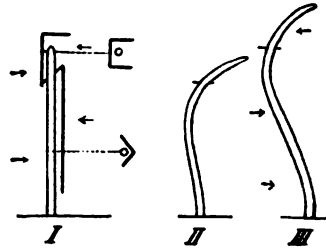


Fig. 8.

Keimling von *Avena sativa*, bei dem Spitze und Basis des Keimblattes mit gleicher Intensität, aber von entgegengesetzter Seite (im Sinne der Pfeilrichtungen) beleuchtet wurde. Das von der einen Seite einfallende Licht wurde von der Spitze, bzw. Basis durch eine an dem Keimblatte befestigte schwarze Papierschürze abgeblendet, deren Form aus dem Grundriss (rechts) und Aufriss (links) in Abbildung I ersichtlich ist. Im übrigen vergl. man den Text. (Nach Rothert, 1894). Entlehnt aus Jost, Vorlesungen über Pflanzenphysiologie. G. Fischer, Jena 1904.

kiaer 1904, S. 345). Auch wäre weiter zu untersuchen, ob bei den kletternden, dorsiventralen Sprossen einiger Ficusarten, bei denen durch einseitige Beleuchtung eine exzentrische Tätigkeit des Kambiums in der Weise eingeleitet wird, dass der stärkste Zuwachs des Holzes und des Bastes sich auf der am wenigsten intensiv beleuchteten Seite befindet (Massart 1902, S. 35 ff.), eine Reizleitung von der beleuchteten Stelle aus in der Querrichtung des Stengels an der Auslösung dieses Erfolges beteiligt ist¹⁾. Ferner ist noch völlig unbekannt, ob in jenen Fällen, wo die Wurzeln auf der am wenigsten belichteten, die Sprosse auf der am hellsten beleuchteten Seite eines Organes hervorstechen (Literatur siehe bei Pfeffer 1904, S. 107), eine Unterschiedsempfindlichkeit verbunden mit Reizleitungen massgebend ist²⁾.

β) Tropismen der Wurzeln.

a) Phototropismus.

Darwin (1881, S. 412 ff.) hatte auch für die negativ phototropischen Wurzeln von *Sinapis alba* behauptet, dass der heliotropische Reiz geleitet werde und zwar von der Wurzelspitze nach der Streckungszone. Er glaubte dies daraus schliessen zu können, dass Wurzeln, deren Spitzen mit Höllenstein angeätzt waren, sich nicht phototropisch krümmten. Wir wissen jetzt, dass solche Versuche nicht eindeutig sind. Auch die Versuche, die Kohl (1894, S. 25 ff.) bei einer Nachprüfung der Darwinschen Angaben anstellte, erscheinen nicht einwandfrei³⁾.

Damit kommen wir zu der überaus wichtigen und viel umstrittenen Frage, ob an der Wurzel die Wurzelspitze ganz allgemein auch für die anderen Reize, für welche die Wurzel empfindlich ist, das Perzeptionsorgan ist, wie Darwin (1881) auf Grund einiger Versuche glauben zu dürfen, die ihn veranlassten, von einer „Gehirnfunktion“ der Spitze zu sprechen. Dass in der Tat manche Reize in der Wurzelspitze perzipiert und von ihr in die Streckungszone geleitet werden, davon kann man sich leicht überzeugen. Wiederum war es Darwin, der hier bahnbrechend vorgegangen ist.

Zum Verständnis des Weiteren wird es zunächst nötig sein, einen Blick auf den Bau und auf die Wachstumsweise der Wurzel zu werfen. Die Wurzel ist bekanntlich ein zylindrisches, am apikalen Ende konisch sich verjüngendes

¹⁾ Nach Massart (1902, S. 38 ff.) ist der kambiale Zuwachs in Dunkelheit ebenso stark wie bei allseits gleicher Beleuchtung. Auslösend wirken soll nur die Lichtdifferenz. Eine Reizleitung von einseits beleuchteten Sprossstücken zu allseits verdunkelten beobachtete Massart (S. 42) nicht.

²⁾ Über die angebliche Leitung des geotropischen Reizes in oberirdischen Organen vergl. S. 724.

³⁾ Czapek (1895 a, S. 1246) beobachtete an Seitenwurzeln die sonst nach Belichtung eintretende Umstimmung der geotropischen Eigenschaften nicht, als er Stanniolkäppchen auf die Wurzelspitze setzte. Er glaubt, dass diese Tatsache für die Lokalisation der Lichtperzeption in der Spitze spricht.

Organ. An der Spitze befindet sich das embryonale Gewebe, der Vegetationspunkt, durch dessen Zellteilungen die Zellen des Wurzelkörpers gebildet werden. Dieser Vegetationspunkt ist aussen von einer Kappe von Dauerzellen umgeben, der sog. Wurzelhaube, die ebenfalls durch die Tätigkeit der embryonalen Zellen des Vegetationspunktes gebildet werden. Sie ist ein Schutzorgan des Vegetationspunktes gegen Verletzungen durch die Bodenpartikelchen, zwischen denen sich die wachsende Wurzel hindurchzwängen muss. Das eigentliche Längenwachstum der Wurzel, durch das ihre Spitze im Boden vorwärts geschoben wird, geschieht vornehmlich durch die Streckung der im Vegetationspunkte gebildeten Zellen. Während aber diese Streckungszone bei oberirdischen Organen bekanntlich viele Zentimeter lang sein kann, pflegt sie bei Erdwurzeln nur eine Strecke von 3—10 mm Länge direkt hinter dem Vegetationspunkte zu umfassen. Diese Zone ist es ganz allein, in der tropistische Krümmungen stattfinden können.

b) Traumatotropismus.

Darwin also fand zunächst durch folgende Versuche, dass von der Wurzelspitze ein tropistischer Impuls nach der Streckungszone geleitet werden kann: Als er den Vegetationspunkt einseitig verwundete, erfolgte nach einiger Zeit eine von der Wundstelle hinweg gerichtete Krümmung in der Streckungszone (Darwin 1881, S. 127 ff.; Wiesner 1881, S. 141; 1884a; Detlefsen 1882, S. 642; Spalding 1894). Die Krümmung blieb aber aus, als er den Vegetationspunkt allseitig in gleicher Weise verwundete. Obwohl dieser traumatotropische Reizvorgang nach Darwin verhältnismässig oft untersucht worden ist, so lässt sich doch aus den bisherigen Versuchen nicht klar ersehen, ob, wie Spalding (1894, S. 432) sagt, der Schnitt den Vegetationspunkt einseitig treffen muss, damit die Reaktion ausgelöst werde, oder ob auch schon die Verwundung der Wurzelhaube genügt (dies behaupten Detlefsen 1882, S. 642 und Němec 1900, S. 244) und ob allein die Läsion dieser Wurzelteile die Krümmung in der Wachstumszone zur Folge hat oder ob auch die Streckungszone selbst in entsprechender Weise für Verwundung empfindlich ist¹⁾. Deshalb ist es auch noch fraglich, ob beim traumatotropen Reizprozesse die Perzeptions- und die Reaktionszone völlig getrennt sind.

c) Haptotropismus.

Darwin glaubte bei den Wurzeln im Anschlusse an Sachs auch eine haptotropische Reaktionsbefähigung beobachtet zu haben und die Wurzelspitze

¹⁾ Nach Spalding (1894, S. 424) und Pollock (1900, S. 1 ff.) ist nur eine 1,5 mm lange Zone (von der Spitze gemessen) empfindlich. Detlefsen (1882, S. 642) erhielt noch eine Reaktion, als er in 5 mm Entfernung von der Spitze einen Schnitt in die Wurzel machte. Auch Mac Dougal (1897, S. 321) gibt an, empfindlich sei nicht allein der Vegetationspunkt. Dafür sprechen auch gelegentliche Beobachtungen, die ich gemacht habe.

als das Perzeptionsorgan des Reizes ansprechen zu können (1881, S. 111 ff.). Doch wurden seine Angaben von Wiesner (1881, S. 141 ff.), Burgerstein (1882, S. 16 ff.), Detlefsen (1882, S. 631) und Spalding (1894, S. 429) nicht bestätigt. Auch Newcombe (1902 b, 1904) fand neuerdings keinen ausgesprochenen Haptotropismus bei Erdwurzeln. In den Fällen, wo er einen geringen Haptotropismus beobachten konnte, erwies sich als empfindlich sowohl die Wurzelspitze als auch die Streckungszone. (Nicht beweiskräftige Versuche siehe auch bei Němec [1904, S. 52]).

d) Hydrotropismus.

Als richtig hat sich dagegen die auf nicht einwandfreie Versuche gestützte Angabe Darwins (1881, S. 154 ff.) erwiesen, dass die hydrotropische Empfindlichkeit in der Wurzelspitze lokalisiert sei. Molisch (1883 a, S. 924 ff.) konnte zeigen, dass die hydrotropische Krümmung, die durch eine ungleichmässige Verteilung des Wasserdampfgehaltes der Umgebung ausgelöst wird, auch dann erfolgt, wenn man die Aktionszone in feuchtes Seidenpapier einwickelt und den Reizanlass nur auf die Wurzelspitze wirken lässt. Dagegen bleibt nach Pfeffer und Czapek (1900, S. 316; siehe auch Rotherth 1894 a, S. 212 ff.) die Reaktion aus, wenn man umgekehrt die Spitze in feuchtes Seidenpapier wickelt und allein die Reaktionszone dem Reizanlasse aussetzt; (siehe auch Detlefsen 1882, S. 646 ff.).

e) Galvanotropismus.

Dagegen ist für den Galvanotropismus nur erwiesen, dass der Impuls auch von der Wurzelspitze nach der motorischen Zone geleitet werden kann, nicht dagegen die Lokalisation der Empfindlichkeit in der Wurzelspitze. Die Wurzeln machen nämlich in Wasser, das von einem galvanischen Strome durchflossen wird, negativ galvanotropische Krümmungen. Von Müller-Hettlingen (1883, S. 208) sowohl, als auch von Brunchorst (1884 b, S. 214 ff.) ist nun gezeigt worden, dass die Krümmung auch dann eintritt, wenn nur die Wurzelspitze gereizt wird. Dies war z. B. der Fall, als allein die Wurzelspitzen in das Wasser tauchten, durch das der Strom hindurchfloss. (Gegenteilige Angaben bei Elfving 1882, S. 262.) Ob die Beobachtungen der genannten Autoren ganz eindeutig sind, ist mir allerdings zweifelhaft, um so mehr als es noch keineswegs entschieden ist, ob nicht der positive und negative Galvanotropismus der Wurzeln auf traumatischen Einflüssen beruht (vgl. auch Plowman 1904).

f) Rheotropismus.

Wir kennen weiter bei den Erdwurzeln eine höchst merkwürdige Reaktionsbefähigung gegenüber fliessendem Wasser, den sog. Rheotropismus. Für ihn haben es Juel (1900, S. 518 ff.) und Newcombe (1902, S. 341 ff.) sehr

wahrscheinlich gemacht, dass die Reaktion sowohl durch direkte Reizung der Streckungszone, als auch durch Reizleitung von der Wurzelspitze her veranlasst wird. Ja nach Newcombe (1902) nimmt der Rheotropismus insofern eine Ausnahmestellung unter den Tropismen der Wurzel ein, als die Krümmung auch durch eine Reizleitung von den ausgewachsenen Teilen der Wurzel in die Wachstumszone erfolgen kann. Als rheotropisch empfindlich erwies sich nämlich ein 15—20 mm langer Spitzenteil der Wurzel, wovon 10—15 mm auf ausgewachsene Teile entfallen (siehe auch Newcombe 1902a). Die Empfindlichkeit nimmt von der Wurzelspitze nach oben hin allmählich ab.

g) Thermotropismus, Chemotropismus.

Ob diese beiden Reaktionen von der Wurzelspitze her induziert werden können, wissen wir nicht. Jedenfalls ist die Wurzelspitze nicht allein empfindlich. Denn thermotropisch (positiv und negativ) krümmen sich nach Wortmann (1885, S. 232 ff.) auch Wurzeln, denen die Spitzen (in einer Länge von 1—2 mm) genommen sind. Gleiches gilt nach Lilienfeld (1905, S. 96) und Sammet (1905, S. 620) für den Chemotropismus (und Aëotropismus Sammet 1905, S. 640)¹⁾. —

Überblicken wir nun alle die mitgeteilten Tatsachen, so sehen wir, dass eine Reizübertragung von der Wurzelspitze auf die Aktionszone mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte: 1. für den Traumatotropismus, 2. den Hydrotropismus, 3. den Rheotropismus (Haptotropismus??) und mit Wahrscheinlichkeit für den Galvanotropismus, wogegen eine völlige Trennung der sensorischen und der motorischen Zone bisher nur wahrscheinlich gemacht ist für den Hydrotropismus. Dagegen erwies sich auch die Krümmungszone empfindlich beim Rheotropismus, Thermotropismus, Chemotropismus, Haptotropismus und vielleicht beim Traumatotropismus.

h) Geotropismus.

Es war notwendig, diese Tatsachen hervorzuheben, bevor wir uns der wichtigsten Frage zuwenden, ob diejenige Reizerscheinung, welche die charakteristischste und auffälligste bei den Wurzeln ist, nämlich die geotropische Krümmung, in der Aktionszone nur durch Zuleitung von der Wurzelspitze (die übrigens selbst etwas krümmungsfähig ist, vgl. z. B. Czapek 1900, S. 361 ff.) ausgelöst werden kann, oder auch durch direkte Reizung der Streckungszone. Die erstere Annahme hatte Darwin (1881, S. 448 ff.; siehe auch Ciesielski 1873, S. 21) gemacht, und zwar einmal auf Grund seiner traumatotropischen Versuche, sodann auf Grund der Beobachtung, dass eine ihrer Wurzelspitze durch Dekapitation beraubte Wurzel die geotropische Reaktionsbefähigung verloren hat, während die Krümmung erfolgt, wenn die

¹⁾ Siehe dagegen Bennett 1904.

Dekapitation einige Zeit nach zuvoriger Induktion vorgenommen wird. Darwins Behauptung, dass die Perzeption der „Schwerkraftichtung“, kurz gesagt die Geoperzeption, nur in der Wurzelspitze erfolge, rief in der Folgezeit eine wahre Flut von Arbeiten für und wider diese Auffassung hervor (vgl. z. B. Detlefsen (1882), Wiesner (1881, 1884, 1884a), Fr. Darwin (1882), Kirchner (1882, 1883), Krabbe (1883, 1884), Brunchorst (1884a), Burgerstein (1882), Firtsch (1884), Molisch (1883), die, wie Rothert ganz richtig sagt (1894a, S. 179), „nicht eine Klärung der Ansichten, sondern eher eine Verschärfung der ursprünglichen Gegensätze“ brachten. Rothert hat diese Arbeiten in einer kritischen Studie beleuchtet (1894a).

Zunächst wird man sich wohl die Frage vorlegen müssen, ob denn für andere Pflanzenorgane eine Fortleitung des geotropischen Reizes festgestellt werden konnte. Sicher erwiesen ist kein einziger Fall. Die Angaben über die geotropische Reizleitung bei Gelenkpflanzen, die Kohl (1900, siehe auch 1894, S. 21 ff.) gemacht hat, sind durch eingehende Versuche von Miehle (1902) widerlegt worden (vgl. auch Barth 1894, S. 18 ff.) und die Versuche von Francis Darwin über die Lokalisation der geotropischen Empfindlichkeit in den Keimblattspitzen der Paniceen, eben jener Gräser, für die Rothert die Lokalisation der phototropischen Empfindlichkeit für denselben Ort nachgewiesen hatte, sind nicht eindeutig. F. Darwin (1899, S. 569 ff.; Massart 1902, S. 12 ff., 23) steckte nämlich die Spitzen der abgeschnittenen Keimlinge in ein enges Glasröhrchen und legte dasselbe horizontal. Es trat nun in den nicht in die Röhrchen eingeschlossenen Hypokotylen die geotropische Aufwärtskrümmung ein, die aber nicht, wie es sonst bei horizontal gelegten Keimlingen der Fall war, aufhörte, als die Senkrechte erreicht war, sondern immer weiter und weiter fortschritt, bis das Hypokotyl mehrere schraubenförmige Windungen gemacht hatte. Dieses Versuchsergebnis glaubt F. Darwin nur so erklären zu können, dass von der dauernd in horizontaler Lage festgehaltenen Keimlingsspitze fortwährend ein geotropischer Impuls nach dem Hypokotyle geleitet wird, der es zwingt, die Reaktion ständig zu verstärken. Ein solcher Erfolg könnte aber, wie nähere Überlegung zeigt, auch dann eintreten, wenn die Aktionszone selbst empfindlich ist, ohne jede Zuleitung eines Impulses von der Spitze (vergl. auch Miehle 1902, S. 584). Ferner hat Rothert (1894, S. 187 ff.) auf eine Tatsache aufmerksam gemacht, die es möglich erscheinen lässt, dass die Spitze mancher Graskeimblätter (z. B. von *Avena*) besonders geotropisch empfindlich ist: Obwohl die Spitze weniger krümmungsfähig ist als andere Teile des Keimblattes, so krümmt sie sich doch früher als diese, wenn man den Keimling aus der normalen Wuchsrichtung ablenkt. Eine Fortleitung des Reizes von der Spitze ist damit natürlich nicht erwiesen¹⁾.

¹⁾ Eine geotropische Transmission wird auch nicht durch einige Versuche von Czapek (1898, S. 254 ff., S. 274) und Massart (1902, S. 13 ff.) sicher gestellt.

Somit ist es bisher nicht gelungen, einen geotropischen Reizleitungsvorgang an Sprossen sicher festzustellen. Auch für die Wurzeln musste von vornherein ein zwingender Beweis für das Vorhandensein einer Reizleitung von der Spitze als recht schwierig erscheinen, einmal deshalb, weil bei ihnen die Aktionszone so ausserordentlich kurz ist und direkt in die Wurzelspitze übergeht, sodann aber auch deswegen, weil es, wie jeder weiss, der mit Wurzeln reizphysiologische Versuche angestellt hat, keine Objekte gibt, die so launisch sind und so viele unkontrollierbare Krümmungen ausführen.

Erst als im Jahre 1895 Czapek seine Versuche veröffentlichte (1895, S. 255 ff.; siehe auch Pfeffer 1894; 1894 a), schien die Frage nach der Geoperzeption in der Wurzelspitze zu Darwins Gunsten entschieden zu sein. Czapek liess nämlich Wurzeln von *Lupinus albus*, *Vicia Faba*, *Phaseolus multiflorus*, *Pisum sativum* und *Zea Mays*, die der einseitigen Schwerewirkung entzogen waren, in kleine, gebogene Glaskäppchen in einer Länge von 1,5–2 mm hineinwachsen (über die Herstellung der Käppchen vergl. auch Czapek 1900, S. 339 ff.), so dass die Wurzelspitze scharf rechtwinklig aus der normalen Wuchsrichtung der Wachstumszone abgelenkt wurde (Fig. 9 a). Als er nun diese Wurzeln so aufstellte, dass die Wurzelspitze in der normalen Lage nach abwärts gerichtet, die Reaktionszone also unter einem rechten Winkel aus ihr abgelenkt war, erfolgte in der Aktionszone keine Krümmung. Wurde jedoch die Wurzelspitze rechtwinklig zur normalen Wuchsrichtung gestellt unter Belassung der Wachstumszone in der Normallage (Fig. 9 a), so erfolgte in der Streckungszone eine entsprechende Krümmung, die so lange fortschritt, bis die Wurzelspitze sich wieder in die normale Lage eingestellt hatte (Fig. 9 b). Czapek hat später (1900, S. 355 ff.) gezeigt, dass sich ganz ähnliche Erfolge mit Wurzeln erzielen lassen, an denen nach aufgezwungener Ablenkung der Wurzelspitzen die Glaskäppchen entfernt worden waren. Er schloss aus seinen Versuchen, dass die reizperzipierende Zone der Wurzelspitze von *Vicia Faba* und *Lupinus albus* 1,5 mm (mit Ausschluss der Wurzelhaube; dieselbe eingeschlossen 2 mm) lang sei.

Diese Versuchsergebnisse Czapeks konnten nun aber von anderer Seite keineswegs bestätigt werden. Durchaus negative Erfolge erzielte zunächst Wachtel (1899; siehe auch Czapek 1900, S. 319 ff.). Er beobachtete an den Wurzeln nur Krümmungen im Sinne der durch die Käppchen aufgezwungenen Biegung, für die er die Käppchen verantwortlich machte. Czapek suchte in einer Entgegnung (1900, S. 335 ff.) diesen Misserfolg mit einer ab-

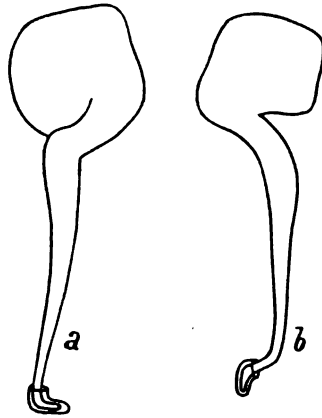


Fig. 9.

Keimwurzeln von *Lupinus albus*.
(Nach Czapek, 1900.)

weichenden Gestalt der Glaskäppchen in Wachtels Versuchen zu erklären. Daraufhin wurden die Versuche nochmals mit allen Kautelen von Richter (1902, S. 38 ff.) wiederholt, wiederum ohne dass es gelungen wäre, Czapeks Ergebnisse auch nur in bescheidenem Umfange zu bestätigen. Ja, Richter erhielt sogar bei horizontal gelegten Wurzeln, deren Spitzen durch das Glaskäppchen in die normale Lage nach unten abgelenkt waren, nach Entfernung der Glaskäppchen eine geotropische Krümmung in der horizontalen Streckungszone (ob einwandfrei?). Somit können wir die Methode Czapeks nicht als geeignet ansehen, das Problem zu lösen. Auch ich habe bei gelegentlichen, übrigens unveröffentlicht gebliebenen Versuchen, bei denen ich die Spitzenablenkung nach einer anderen Methode bewirkt habe, nur negative Erfolge erzielt¹⁾ (siehe auch Němec 1904, S. 51; seine Versuche mit invers gestellten Wurzeln 1904, S. 47 ff. beweisen nichts).

Da sonach die Versuche Czapeks die Fragen nicht gelöst haben, so wurde mit anderen Methoden versucht, eine Lösung anzubahnen. F. Darwin (1902, S. 266) griff zu derselben, die er bei Graskeimblättern zum Nachweise der Spitzenperzeption verwendet hatte: Wurzeln, deren Spitzen in einem Glasröhrchen horizontal festgehalten wurden (die komplizierte Versuchsanordnung, die dabei notwendig wurde, vergl. in der Arbeit), krümmten sich nicht nur bis zur Vertikallage, sondern über sie hinaus. Freilich zeigten nur 6—8 von 44 Versuchswurzeln ein solches Verhalten. Darwin scheint selbst Misstrauen gegen die Beweiskraft dieser Versuche gehabt zu haben. In der Tat lassen die wenigen positiven Erfolge recht viele Erklärungen zu. Dasselbe gilt für ähnliche Versuche Massarts (1902, S. 21 ff.).

Von um so grösserer Wichtigkeit ist es, dass ganz neuerdings Piccard 1904, S. 94 ff.) eine Methode ersonnen hat, die vielleicht in der Hand eines exakt arbeitenden Pflanzenphysiologen berufen ist, die Frage nach der Beteiligung der Wurzelspitze an der Geoperzeption zu lösen. Seit Knight (1806) wissen wir, dass die Pflanzen unter dem Einflusse von Zentrifugalkräften mit allen ihren Organen genau entsprechende Krümmungen machen wie unter dem Einflusse der Schwerkraft. Deshalb nimmt man mit Recht an, dass in beiden Fällen die Auslösung auf gleiche Weise, nämlich durch eine Massenwirkung, zustande kommt. Piccard hat nun die Schwerkraft durch die Zentrifugalkraft ersetzt und zwar folgendermassen: Er befestigt die Wurzel schräg so an dem Zentrifugalapparat, dass die ideelle Verlängerung der Drehachse die Wurzel etwa 1 bis 2 mm hinter der Spitze schneidet. Dadurch wird bei der Rotation die Massenwirkung in den Spitzenteilen in entgegengesetzter Richtung zur Geltung kommen wie in der Streckungszone. Wäre nun in der letzteren nur derjenige Impuls für die Richtung der Krümmung von

¹⁾ Die Versuche von Němec (1901 b, S. 91 ff.) zeigen, dass die Wurzelspitze den geotropischen Reiz perzipiert, nicht aber, dass von ihr eine Reiztransmission nach der Aktionszone stattfindet.

Bedeutung, der von der Spitze zugeleitet wird, so müsste die Krümmung genau entgegengesetzt gerichtet sein wie in gewöhnlichen Zentrifugalversuchen, in denen sich die Massenwirkung in der ganzen Wurzel auf ein und derselben Seite geltend macht. Piccard versichert, dass ein solcher Erfolg in seinen Versuchen niemals eingetreten sei, dass vielmehr die Wachstumszone sich stets so krümmte, als ob die Zentrifugalkraft allein auf sie gewirkt habe. Piccard schliesst daraus, dass die Geoperzeption in der Streckungszone selbst erfolge und dass eine Reizfortpflanzung von der Spitze aus nicht bestehe. Leider sind die Versuche nicht zahlreich genug, um völlig überzeugend zu sein. Man darf aber wohl aus einer exakten Fortsetzung derselben wichtige Aufschlüsse erwarten. Dies muss namentlich gegenüber Némec (1904 a, S. 10) betont werden, der mit Unrecht der Meinung ist, die Methode Piccards sei bedeutungslos, weil in den Versuchen bei den angewendeten Zentrifugalkräften die Massenwirkung sehr viel grösser sei als die Massenwirkung, welche die Schwerkraft auf der Erde verursacht. Ist die Wurzelspitze in besonders hohem Grade zur Geoperzeption befähigt, so wird sie zweifellos eine solche Befähigung auch grösseren Massenwirkungen gegenüber behalten. Würde also nach der Geoperzeption von ihr aus ein Impuls zur Streckungszone geleitet, so wäre nicht einzusehen, warum derselbe nicht auch bei Reizung durch grössere Massenbeschleunigungen die Krümmungsrichtung ebenso beeinflussen sollte, wie bei den Keimblättern der Gräser der von der Spitze zugeleitete Impuls die Richtung der phototropischen Krümmung bestimmt, wenn die Spitze und der übrige Teil von entgegengesetzten Seiten gleich intensiv einseitig beleuchtet werden.

Vorläufig also wissen wir noch nichts Sicheres darüber, ob nur die Wurzelspitze den geotropischen Reiz perzipieren kann oder ob auch die Aktionszone zur Geoperzeption befähigt ist, ja ob überhaupt von der Wurzelspitze ein Impuls nach der Reaktionszone ausstrahlt¹⁾. Die vorliegenden Versuche machen das letztere zum mindesten zweifelhaft.

Diese Tatsache kann nicht scharf genug betont werden. In neuester Zeit hat nämlich die Frage, ob die Wurzel allein das Perzeptionsorgan der Wurzel sei, ganz besonderes Interesse auch in anderer Hinsicht gewonnen. Diese Frage ist nämlich von grösster Bedeutung für die sog. Statolithenhypothese, die von Haberlandt (z. B. 1903) und Némec (z. B. 1901 b) aufgestellt wurde, um die Tatsache der Geoperzeption unserem Verständnisse näherzubringen. So wie die Geoperzeption bei vielen, doch nicht bei allen Tieren durch den Druck von Statolithen auf ein Sinnesepithel vermittelt wird, so soll sie auch bei den Pflanzen durch den Druck von besonders schweren Körperchen auf das Zellplasma zustande kommen. Als solche Statolithen

¹⁾ Copeland (1901, S. 413 ff.; 1903, S. 62 ff.) nimmt sogar an, dass bei *Lupinus albus* von der Wurzelspitze ein Reiz zu dem Hypokotyle geleitet wird, der seine positive geotropische Krümmung auslösen soll. Bewiesen ist diese Annahme nicht.

glauben die genannten Forscher namentlich grosse und leicht bewegliche Stärkekörner ansehen zu können, die in Stengelorganen in der sog. Stärkescheide, in den Wurzeln mit grösster Konstanz in den zentralen Zellen der Wurzelhaube (der sog. Columella) und nur in diesen, nicht aber in dem Vegetationspunkte und auch nicht in der Streckungszone, vorkommen. Andert man die Lage der Organe, so wandern die Stärkekörner schon nach ziemlich kurzer Zeit auf die jeweils untere Zellwand hinüber. Es würde den Rahmen dieses Berichtes überschreiten, wollte ich hier über die Wandlungen berichten, welche die Statolithenhypothese schon in kurzer Zeit erfahren hat. Nur darauf sei hingewiesen, dass die Annahme, die Stärkekörner seien Statolithen und die Statolithenstärke sei als Anpassung an die Geoperzeption ausgebildet worden, bei manchen Fachgenossen Anklang, bei anderen dagegen Widerspruch gefunden hat. Ich persönlich habe mich nicht mit der Hypothese befreunden können, dass besonders schwere Körperchen, wie z. B. die leicht beweglichen Stärkekörnchen, in den Dienst der Geoperzeption gestellt seien¹⁾; einmal, weil manche niedere Pflanzen (wie auch manche Tiere) sich ohne entsprechende Statolithen gegenüber der Schwerkraftrichtung orientieren können, zweitens, weil die stille Voraussetzung der Hypothese, dass die Geoperzeption der Wurzel nur in der Spitze und noch dazu nur in einem kleinen Teile derselben, nämlich der Wurzelhaube, erfolge, durch keinerlei Versuche, wie wir sahen, bisher wahrscheinlich gemacht, geschweige denn bewiesen ist, drittens weil es mir bedenklich erscheint, anzunehmen, dass die Pflanze so grobe Mittel, wie die leicht beweglichen Stärkekörner es sind, zur Geoperzeption nötig habe (Fitting 1905, S. 387 ff.), und nicht zuletzt auch deshalb, weil eine grosse Reihe von Versuchsergebnissen (siehe namentlich bei Fitting 1905) der Hypothese nicht günstig sind²⁾.

So wäre also die Entscheidung der Frage, wo in der Wurzel die Geoperzeption erfolgt, auch für die Beurteilung der Statolithenhypothese von grosser Wichtigkeit. Es kann sonach nicht wundernehmen, dass der eine Begründer dieser Hypothese, nämlich Némec, viele Mühe darauf verwendet hat, dieses Problem zu lösen, leider ohne allzuviel Erfolg. Abgesehen von nicht eindeutigen Versuchen, in denen Wurzeln mit entstärkten Wurzelhauben der Schwerkraftwirkung ausgesetzt wurden, sind hier vor allem seine Versuche mit Wurzeln zu erwähnen, denen die stärkehaltigen Wurzelhauben vor der Reizung durch Dekapitation der Spitze genommen waren. Solche Wurzeln waren nicht mehr imstande, sich geotropisch zu krümmen. Die geotropische Empfindlichkeit kehrte erst dann wieder, wenn an der Wunde eine neue stärke-

1) wenn ich auch mit den meisten Pflanzenphysiologen der Meinung bin, dass eine Gewichtswirkung im Plasma die Geoperzeption vermittelt. Diese Ansicht ist nicht der Statolithenhypothese eigentümlich.

2) So auch die Versuche von Noll, Kritische Versuche zur Stärke-Statolithenhypothese. Sitzungsber. d. Niederrhein. Gesellsch. f. Natur- u. Heilkunde. Bonn 1905.

haltige Haube regeneriert oder wenigstens ein Callus mit leicht beweglichen Stärkekörnern in den Zellen gebildet war (Němec 1900, S. 244; 1901 b, S. 98, S. 134 ff.; 1904, S. 46 ff., S. 55 ff.). Verhältnismässig bald nach der Verwundung krümmten sich nur ganz wenige Wurzeln unter dem Einflusse der Schwerkraft, nämlich jene, in denen spezifisch schwerere Stärkekörner auch in den Zellen des Wurzelvegetationspunktes vorhanden waren (1901 b, S. 137; 1902, S. 340). Dass diese Hemmung der geotropischen Krümmungsfähigkeit nicht auf dem Wundshocke beruhe, sondern eben auf der Entfernung des Perzeptionsapparates, meint Němec aus anderen Versuchen schliessen zu können, in denen Wurzeln nach entsprechend schwerer Verwundung, durch welche aber die stärkehaltige Wurzelhaube nicht amputiert wurde, sich viel früher geotropisch krümmten als die dekapitierten (1901 b, S. 97 ff., S. 134 ff.; 1902, S. 340; 1905, S. 115; siehe z. B. auch F. Darwin 1882).

So bestechend auch diese Versuche auf den ersten Blick erscheinen mögen, so wenig können sie einer Kritik standhalten¹⁾. Zunächst gibt es eine grosse Anzahl von Angaben anderer Forscher, die mit den Beobachtungen Němecs nicht übereinstimmen. So sollen einerseits nach Darwin (1881, S. 449), Wiesner (1881, S. 105 ff.), Wachtel (1899), Czapek (1895, S. 247 ff.; 1898, S. 230 ff.; 1901, S. 117 ff.), und Richter (1902, S. 12 ff., S. 26 ff.) bei verschiedenen Pflanzen auch solche Wurzeln, denen die (stärkehaltigen) Spitzen amputiert waren, sich verhältnismässig bald nach der Verwundung, jedenfalls vor der Regeneration der Hauben, geotropisch gekrümmt haben. Freilich wurde dabei auf die Verteilung der Stärke in dem Stumpfe nicht geachtet. Andererseits soll aber nach Brunchorst (1884 a, S. 89), Czapek (1898, S. 202; 1900, S. 314) und Richter (1902, S. 25 ff.) der Wundshock an Wurzeln, denen ohne Amputation der Wurzelhaube entsprechend schwere Wunden beigebracht worden waren, die Krümmung annähernd ebensolange gehemmt haben wie bei den dekapitierten Kontrollwurzeln. Hiernach wäre es überaus wünschenswert, wenn die Frage nach dem Einflusse verschiedenartiger Verwundungen auf den geotropischen Reizprozess von neuem einer umfassenden und eingehenden Untersuchung unterzogen würde, bei der auch kritisch die Möglichkeit andersartiger Krümmungen (z. B. durch traumatotropische Reizung) in Betracht zu ziehen wäre.

Aber auch dann, wenn Němec mit seinen Angaben recht haben sollte, so wäre er doch nicht berechtigt, aus der Gesamtheit seiner Versuche mit verwundeten Wurzeln den Schluss zu ziehen, dass bei den der Hauben beraubten Wurzeln die geotropische Krümmung nur infolge der Entfernung des Perzeptionsapparates, nicht aber schon infolge des Wundshockes besonders lange ausbleibe. Denn für die Grösse des Wundshockes kommt nicht allein

¹⁾ Wie weit die neuen Versuche Němecs (1905) einwandfrei sind, wird sich erst aus der angekündigten ausführlichen Arbeit ersehen lassen.

die Ausdehnung der Wunde, sondern auch der Ort, wo sie geschlagen, und die Art, wie sie beigebracht wird, in Betracht. So konnte Rothert (1894, S. 204 ff.) die interessante Beobachtung machen (die weiterhin noch eingehender zu besprechen sein wird), dass bei den Keimblättern einiger Gräser, wie z. B. von *Avena*, die phototropische Empfindlichkeit (vergl. in meiner Arbeit S. 732) im unteren Teile nur dann vorübergehend durch Wundreiz völlig aufgehoben werden kann, wenn die Spitze des Keimblattes durch einen Querschnitt abgetragen wird, während ein solcher Erfolg durch jede andere Art der Verwundung, mag sie noch so schwer sein, nicht erzielt wird, falls dabei nur die Kontinuität zwischen Spitze und Basis teilweise bestehen bleibt. Es ist also sehr wohl möglich, ja wahrscheinlich, dass auch in der Wurzel ganz ähnliche korrelative Beziehungen zwischen Spitze und Streckungszone bestehen, welche es bewirken, dass der Wundshock nach Spitzenamputation weit grösser ist als nach jeder anderen Verwundung.

Schliesslich aber sind die Versuche von Němec auch deshalb nicht beweiskräftig, weil wir nicht wissen können, in welche Teile des Reizprozesses der Wundshock hemmend eingreift. Němec hat sich zwar bemüht, durch eingehende Versuche zu zeigen (1901 a), dass der Wundshock in der Wurzel nur die geotropische Reaktionsfähigkeit, nicht dagegen auch das geotropische Perzeptionsvermögen hemme. Seine Beweisführung ist aber nur für den Fall zwingend, dass die Geoperzeption allein der äussersten Spitze der Wurzel zukommt, was ja aber eben bisher nicht bewiesen werden konnte. Vor der Hand ist es nach den Beobachtungen an andersgearteten Reizvorgängen jedenfalls wahrscheinlicher, dass durch den Wundshock auch die geotropische Empfindlichkeit vorübergehend herabgesetzt wird.

So müssen wir also betonen, dass auch die Versuche Němecs den Sitz des geotropischen Perzeptionsvermögens in der Wurzel nicht aufzudecken vermochten.

Leider sind auch einige Reizerfolge und Reiztransmissionen besonderer Art, die man neuerdings in den Wurzeln aufgedeckt hat, nicht geeignet, dieses Problem wesentlich zu fördern. Sie sind aber an und für sich interessant genug, um hier eine Berücksichtigung zu verdienen. Czapek zeigte nämlich, dass in verschiedenen Organen der Pflanze, so auch in der Wurzel nach einer tropistischen Reizung, und zwar nur nach einer solchen, nicht aber nach einer andersartigen Reizung, der Gehalt an Homogentisinsäure, einem Abbauprodukte des Tyrosins, zunimmt, indem ein Antienzym gebildet wird, welches die unter dem Einflusse einer Oxydase sonst stattfindende Oxydation dieser Säure hemmt. Der Gehalt an Homogentisinsäure soll in Wurzeln nach geotropischer Reizung auch dann zunehmen, wenn die stärkehaltige Wurzelspitze vor der Reizung amputiert wurde. Die Antifermentreaktion soll dagegen in dem Stumpfe nicht mehr eintreten, wenn man von der Spitze eine 2 mm lange Zone entfernte (Czapek 1897; 1902, S. 468; 1905, S. 93 ff.).

Czapek schliesst daraus, dass die Wurzelspitze allein den Schwerereiz perzipieren kann, dass aber die Geoperzeption nicht in der stärkehaltigen Wurzelhaube lokalisiert sei. Doch muss demgegenüber betont werden, dass die bisherigen Angaben Czapeks eine Einsicht in die Art des Zusammenhanges zwischen der „Antifermentreaktion“ und dem geotropischen Reizprozesse durchaus nicht erlauben und dass die durch Titration gewonnenen Ergebnisse zum Teil wohl noch der Bestätigung bedürfen, da die gefundenen Zahlen den Fehlergrenzen bedenklich naheliegen. Auf jeden Fall aber sind Czapeks Befunde von höchstem Interesse, weil sie uns einen ersten Einblick in Stoffwechseländerungen gestatten, die unter dem Einflusse von Reizen eintreten. Ob sie auch die tropistischen Reizleitungen begleiten, lässt sich vorläufig meiner Meinung nach nicht mit Sicherheit sagen.

Ferner beobachtete Němec (1900, S. 245; 1901 b, S. 147 ff.), dass nach Ablenkung einer Wurzel aus der normalen Lage in den „Statolithenzellen“ der Wurzelhaube an derjenigen Zellwand, wo in der Ruhelage die leicht beweglichen Stärkekörner gelegen hatten, eine Plasmaansammlung eintritt. Sie soll bald darauf in den stärkefreien Zellen des Vegetationspunktes sichtbar werden und sich allmählich auch auf die Zellen der Krümmungszone fortpflanzen. Němec ist der Meinung, die Plasmaansammlung sei eine Reaktion auf die Lagenveränderung der spezifisch schwereren Körperchen, die durch Verschiebung des Organes aus seiner Ruhelage bewirkt wurde, und die Fortleitung dieser Reaktion sei innig verknüpft mit der Fortleitung des geotropischen Impulses. Doch hat Němec weder bewiesen, dass die Plasmaansammlung in den stärkefreien Wurzelzellen überhaupt durch eine Reiztransmission von den stärkehaltigen aus veranlasst wird, noch, dass die Fortleitung dieser Reaktion direkt etwas mit dem geotropischen Reizvorgange zu tun hat, noch schliesslich, dass die Ansammlung durch die Lageveränderung der spezifisch schwereren Körperchen ausgelöst wird. Aus der Tatsache, dass die Plasmaansammlung bei geotropischen Farnwurzeln nicht vorkommt (Němec 1904, S. 55), geht vielmehr hervor, dass sie mit der geotropischen Reaktion nicht direkt zusammenhängt. Und da in transversal geotropischen Wurzeln die Plasmaansammlung dauernd auch in der Ruhelage vorhanden sein soll (Němec 1901 b, S. 162), so kann sie nicht immer Folge der Stärkumlagerung sein. Zudem haben die Abbildungen, die Němec gibt, um die Plasmaansammlung zu demonstrieren, nicht recht überzeugend auf mich gewirkt. So bedürfen also auch diese Beobachtungen in vieler Hinsicht noch der Vervollständigung durch eingehende, kritische Studien, ehe aus ihnen Schlüsse auf die Verteilung der geotropischen Empfindlichkeit in den Wurzeln gezogen werden können.

4. Leitung des Wundreizes.

a) Auslösung von Hemmungen und Beschleunigungen.

Schon mehrfach wurde in den früheren Abschnitten meiner Abhandlung auf Reiztransmissionen hingewiesen, die durch traumatische Einflüsse veranlasst werden (vergl. bei *Mimosa* S. 700, *Biophytum*, S. 702, den Ranken S. 703, ferner S. 704, Anm. 1; Traumatotropismus bei Wurzeln S. 721). Es sind dies nicht die einzigen Fälle, wo sich eine Reizleitung nach Verwundungen beobachten lässt. Vielmehr sind solche Reizübertragungen der mannigfaltigsten Art bei Pflanzen weit verbreitet. Doch geben sie sich vielfach nicht direkt durch eine Reaktion zu erkennen. Man kann auf sie oft nur daraus schliessen, dass sie Hemmungen oder Beschleunigungen irgendwelcher Art zur Folge haben (vgl. dazu auch die ähnlichen Beobachtungen für Kontaktreizung bei Ranken S. 715). So wird z. B. bei den Keimlingen der Gräser, wie schon erwähnt wurde, die phototropische und geotropische Empfindlichkeit des Keimblattes vorübergehend, für einige Stunden, völlig aufgehoben, wenn man die Spitze des Kotyledo abschneidet (Rothert 1894, S. 191 ff.). Dagegen wird die Befähigung, den phototropischen Reiz zu leiten, und das phototropische Reaktionsvermögen des Kotyledo durch den Schnitt nicht wesentlich beeinflusst (Rothert 1894, S. 196, S. 200). Die Aufhebung der Empfindlichkeit wird, wie Rothert zeigte, nicht durch die Entfernung der besonders phototropisch empfindlichen Spitze bewirkt. Doch ist es nicht eine Verwundung schlechthin, die einen solchen Erfolg hat: Nur eine völlige Kontinuitätstrennung der Spitze von dem übrigen Teile des Kotyledo hebt die Empfindlichkeit auf, während jede andere, selbst viel schwerere Wunde die Empfindlichkeit nur herabsetzt (Rothert 1894, S. 204 ff.). Auch an Dikotylenkeimlingen hat die Dekapitation einen ähnlichen Einfluss (Rothert 1894, S. 206 ff.). Er braucht übrigens nicht auf das verwundete Organ beschränkt zu bleiben, sondern kann sich auch auf andere Organe erstrecken, so z. B. bei den Paniceenkeimlingen vom Kotyledo auf das hypokotyle Stengelglied (Rothert 1894).

Es dürfte nur wenige Pflanzen geben, bei denen eine Verwundung nicht in geringerer oder grösserer Entfernung von der verletzten Stelle den Ablauf von Reizvorgängen störend beeinflusst, wobei es freilich zunächst unentschieden bleibt, welcher Teil des Prozesses gestört wird. Entsprechende Beobachtungen an Wurzeln wurden früher schon mitgeteilt (vgl. S. 728 ff. und Rothert 1894a). Dagegen scheint die Hemmung der Reizvorgänge in manchen Sprossen verhältnismässig gering (vgl. z. B. Czapek 1895, S. 264 ff., S. 266; Richter 1902, S. 28 ff.) und von der Länge des dekapitierten Stückes abhängig zu sein. Doch fehlen hier eingehende kritische Untersuchungen. Bei *Dionaea* scheint eine genügend grosse Beschädigung der einen Blathälfte ihre Reak-

tionsfähigkeit, nicht dagegen ihre Empfindlichkeit für Stossreize, das Leitungsvermögen des perzipierten Reizes und die Reaktionsfähigkeit der anderen Blathälfte aufzuheben (Balfour 1876, S. 344 ff.). Bei den Ranken hemmt eine Verwundung den Ablauf des haptotropischen Reizvorganges wie auch desjenigen, der durch die Durchschneidung der Basis ausgelöst wird. Doch erstreckt sich der Einfluss dieses hemmenden Wundreizes bemerkenswerterweise nur auf wenige Millimeter (5—10 mm; vgl. Fitting 1904, S. 433, S. 448 ff.).

Aber nicht nur induzierte Reizvorgänge, auch die verschiedensten anderen Lebensprozesse können fern von den Wundstellen durch das Trauma beeinflusst werden. So beobachtete Rothert (1894, S. 193 ff.), dass die Dekapitation des Graskotyledo die Wachstumsintensität des Stumpfes vorübergehend mehr oder weniger herabsetzt. Dieser Erfolg ist allgemein verbreitet: Auch bei Wurzeln (Literatur siehe bei Rothert [1894 a]; Czapek [1895, S. 246 ff.]; Němec [1905, S. 117]) und Sprossen (Sachs [1873, S. 329]; Wiesner [1881, S. 61 ff.]; Rothert [1894, S. 208]; Czapek [1895, S. 264 ff.]) wird das Wachstum durch die Dekapitation vorübergehend verlangsamt oder dauernd aufgehoben (vergl. Scholtz [1892, S. 387]). Das Mass dieser Hemmung scheint wiederum von der Länge der dekapitierten Strecke abhängig zu sein (vergl. dazu für Wurzeln z. B. Firtsch [1884, S. 248 ff.]). Der Einfluss des Wundshocks kann sich sogar in Organen der Pflanze bemerkbar machen, die von der Wundstelle ziemlich weit entfernt sind (Towusend 1897, S. 509 ff.). Namentlich gilt dies für Keimpflanzen, bei denen z. B. die Verwundung der Wurzel das Wachstum des Keimsprosses vorübergehend stört. Ist die Wunde geringfügig, so folgt dem Eingriffe an vielen verwundeten und namentlich an den mit ihnen in Zusammenhang stehenden Organen eine Wachstumsbeschleunigung. Ist die Verwundung schwer, so geht der Beschleunigung eine Wachstumsverlangsamung voraus. So wird auch das Wachstum der Sprossachsen älterer Pflanzen durch Entfernung einer Anzahl von Wurzeln oder von Blättern vorübergehend beschleunigt. Ebenso kann das Wachstum eines Blattes (*Calla*) nach Verletzung eines anderen beschleunigt werden. Die Wurzeln scheinen von den übrigen Organen der Pflanze im allgemeinen weit unabhängiger zu sein.

Bei allen diesen Einflüssen, die der Wundreiz fern von der Wundstelle ausübt, lässt sich schwer übersehen, wie weit sie auf einer direkten Transmission des Wundreizes und wie weit sie auf einer Störung innerer korrelativer Beziehungen beruhen. Dass durch eine solche Störung in der Tat auffallende Reaktionen veranlasst werden können, werden wir später sehen.

Weiter wird durch eine Verwundung in den verwundeten Organen meist die Atmungsintensität (Boehm 1897, S. 685 ff.; Stich 1891, S. 15 ff.; Pfeffer 1896; Richards 1896) und in Abhängigkeit davon auch die Wärmeproduktion, jedoch nur bis zu etwa 2 cm Entfernung von der Wunde Richards 1897, S. 29 ff.), durch den Wundreiz vorübergehend gesteigert.

Auch elektrische Störungen sind Folge von Verletzungen (Kunkel 1882, S. 5 ff.)¹⁾. In Blättern scheinen die Chloroplasten (nach eigenen Beobachtungen, die noch weiter verfolgt werden sollen) bis zu 1—2 mm Entfernung von einer Wundstelle vorübergehend die Fähigkeit der Stärkespeicherung zu verlieren. Umgekehrt scheint im Winter an immergrünen Blättern, in denen unter dem Einflusse der niederen Temperatur eine Auflösung der Stärke stattgefunden hat, durch den Wundreiz in den Chloroplasten die Fähigkeit zur Stärkebildung wieder geweckt zu werden und zwar nicht nur in den Zellen, die der Wunde direkt benachbart sind, sondern von der Wunde ausgehend auch in weiter entfernten Zellschichten (Lidforss 1896, S. 39; Czapek 1901a, S. 120 ff.).

b) Auslösung von Traumataxis.

Neben solchen Hemmungen und Beschleunigungen mancher Lebensprozesse gibt es aber auch einige andere Auslösungsvorgänge, die direkt als Reaktionen auf den Wundreiz eintreten und sich von der Wundstelle ausbreiten. Sie sind allerdings nur mit dem Mikroskope sichtbar zu machen. In sehr vielen Pflanzenorganen nämlich stellen sich nach einer Verletzung zunächst in den der Wunde benachbarten, unverletzt gebliebenen Zellen eigentümliche Umlagerungen des Plasmas ein: es sammelt sich (einige Stunden nach dem Eingriffe) in dichter Masse auf derjenigen Zellwand, die der Wunde zugekehrt ist, und auch der Zellkern wandert nach jener Zellwand hinüber. Ähnliche Umlagerungen erfolgen alsdann auch in den Zellen, die weiter von der Wundstelle entfernt sind. Doch bleibt diese Reaktion auf ziemlich kleine Strecken beschränkt, indem sie sich höchstens bis zu 1,6 mm von der Wunde ausbreitet (Tangl 1884, S. 25 ff.; Nestler 1898; Němec 1901c, S. 8 ff.; Miehle 1901, S. 129 ff.). Nach Němec (1901c, S. 18 ff., S. 30 ff.) zerfällt die ganze traumataktische Umlagerung bei den Wurzeln in zwei Vorgänge. Der Umlagerung des Plasmas und des Kernes soll nach einiger Zeit eine Veränderung der Plasmastruktur und eine Verschmelzung und Vergrößerung der Vakuolen folgen. Diese zweite Reaktion pflanzt sich viel langsamer fort als die erste.

Auch die Chlorophyllkörner in den Blattzellen können durch eine Verwundung des Blattes sehr auffallende Umlagerungen erfahren, die schon nach wenigen Minuten beginnen und sich allmählich in allen Zellen des Blattes, von der Wundstelle aus fortschreitend, einstellen sollen (Frank 1872, S. 220 ff.; Schimper 1885, S. 227 ff.).

c) Auslösung der Plasmaströmung.

Zusammen mit diesen traumataktischen Vorgängen tritt nach einer Verwundung meist noch eine weitere Reaktion ein, nämlich eine lebhaft

¹⁾ Vergl. den zweiten Teil dieser Abhandlung (1906).

Plasmaströmung, die sich von der Wundstelle aus sehr viel weiter, oft sogar durch die ganze Pflanze ausbreitet. Dadurch gewinnt diese Erscheinung ganz besonderes Interesse. (Die Auslösung der Plasmaströmung durch Wundreiz wurde entdeckt von Frank 1872, S. 235 ff.; Velten 1872, S. 652 und Prillieux 1874, S. 750 ff.; siehe ferner z. B. Keller 1890; , Hauptfleisch 1892, S. 196; Kretzschmar 1904; weitere Literatur bei Ewart 1903.) Einige Zeit nach der Verwundung, im Sommer bei 19--23° schon nach 2—3 Minuten (Kretzschmar 1904, S. 279 ff.), beginnt das Plasma, das sich in den unverwundeten Blättern von *Vallisneria*, *Elodea*, *Hydrocharis* u. a. meist nicht bewegt, in den der Wunde benachbarten Zellen lebhaft zu strömen. Bald darauf breitet sich diese Strömung weiter aus. Sie pflanzt sich eventuell durch alle Teile der Pflanze bis in die Wurzeln fort, wenn man ein Leitbündel, sei es im Blatte oder im Stengel oder in der Wurzel, durch Schnitt oder Stich verwundet, bleibt dagegen auf eine kleinere Strecke beschränkt, wenn keine Leitbündelzelle verletzt wird. In beiden Fällen hört sie nach Ablauf einer gewissen Zeit wieder auf. Erwähnt sei, dass eine begrenzte Reizausbreitung der Plasmaströmung auch dann erfolgte, als das Strömungsphänomen nicht durch Wundreiz, sondern durch Berührungsreiz (durch Reiben der Epidermis eines *Vallisneria*blattes mit einem Pinsel) ausgelöst wurde (Kretzschmar 1904, S. 284).

d) Auslösung formativer Prozesse.

Ferner dürften durch den Wundreiz auch formative Prozesse mannigfaltiger Art in einiger Entfernung von der verletzten Stelle geweckt werden können. So werden vielfach die Zellen, welche nicht direkt an die Wunde angrenzen, zu neuem Wachstum und zu Zellteilungen angeregt (vgl. Massart 1898, S. 10, S. 38 ff., S. 40 ff.; Molisch 1888; Miehle 1902, S. 547 ff.; Küster 1903, S. 91 ff., S. 153 ff.; dort auch die weitere Literatur), Vorgänge, durch die der Wundverschluss unterstützt, die Verstopfung von Interzellularen (Mellink 1886, S. 745 ff.) und Gefäßen (durch Thyllen) oder die Zerdrückung der Gefäße bewirkt¹⁾ wird. So wurde ferner beobachtet, dass Parenchymzellen in einiger Entfernung von der Wunde sich zu Kollenchym umbilden. Mit diesen formativen Prozessen können auch chemische Veränderungen der Zellmembranen, so z. B. eine Gummibildung, Hand in Hand gehen. Doch ist es für alle diese Prozesse nicht leicht, mit Sicherheit zu sagen, wie weit dabei Reizleitungsvorgänge des Wundreizes, wie weit andere Anlässe auslösend beteiligt sind.

Es muss hier noch eines besonders interessanten, mit Zellteilungen verknüpften formativen Vorganges gedacht werden, an dessen Auslösung höchst-

¹⁾ Namentlich bei *Ulmus* und *Populus* macht sich der Wundreiz noch in beträchtlicher Entfernung von der Wunde durch Zellteilungen im Kambium geltend (Küster 1903 S. 168).

wahrscheinlich ebenfalls Reizleitungen von Aussenreizen beteiligt sind: nämlich der Gallenbildung durch Gallinsekten. Die Gallen sind Geschwulstbildungen der Pflanze von durchaus spezifischem, oft sehr kompliziertem Baue, die entstehen, nachdem ein Gallentier sein Ei auf oder in das Gewebe einer Pflanze abgelegt hat. Die komplizierteren dieser Geschwülste kommen durch sehr lebhaftes Zellteilungen in der Nachbarschaft des Eies und durch anomale Ausbildung dieser Gewebe zustande. An dieser Tätigkeit beteiligen sich nicht nur die Zellen, die sich in nächster Nähe des Eies befinden, sondern auch weiter von ihm entfernte, zu denen irgend ein Reiz geleitet wird: Es bildet sich, wie man sagt, ein grösseres „Reizfeld“. Welcher Art die Leitungsvorgänge sind und wodurch sie ausgelöst werden, ob etwa der Wundreiz dabei von Bedeutung ist, ist zunächst gänzlich unbekannt. Jedenfalls hat man Grund zu glauben, dass chemische Einflüsse besonderer Art, die von der Larve des Gallentieres oder in selteneren Fällen auch von einem aus dem Legestachel des Muttertieres mit dem Ei ausgestossenen Gifte ausgehen, in erster Linie zu der Geschwulstbildung Anlass geben. Im übrigen aber ist die Ätiologie der Gallenbildung noch wenig geklärt (Literatur siehe z. B. bei Küster 1903, S. 189 ff.).

B. Reizleitungsvorgänge bei einzelligen Pflanzen.

Wie bei den mehrzelligen Pflanzen, so fehlen auch bei den einzelligen Pflanzen, wie z. B. bei den mit Lokomotionsorganen versehenen, frei beweglichen Formen, den Bakterien, Flagellaten, Volvocaceen, den Schwärmsporen und Spermatozoiden vieler Algen, Pilze, Moose und Farne, Reizleitungen, wenn auch in kleinstem Raume, nicht. Namentlich dürften die lokomotorischen Richtungsbewegungen dieser Zellen, die sog. Taxien, die den Tropismen der festgewachsenen Pflanzen entsprechen, ohne Einschaltung von Reiztransmissionen zwischen Perzeptions- und Reaktionsvorgang kaum verständlich werden. Jedoch ist es begreiflicherweise bisher nur in seltenen Fällen möglich gewesen, solche Reizleitungsvorgänge bei einzelligen Pflanzen exakt festzustellen. So beruht es meist auf Vermutungen, die nicht durch Versuche gestützt sind, wenn man die sog. roten Augenflecke (Literatur siehe z. B. bei Kolkwitz 1897, S. 187) oder in anderen Fällen die Geisseln und Cilien als Perzeptionsorgane anspricht und eine Reizleitung in die anderen Zellenteile annimmt. Dass z. B. der Augenfleck nicht das alleinige Perzeptionsorgan für das Licht ist, geht aus Versuchen Engelmanns (1882, S. 395) an *Euglena* hervor, die zeigen, dass eine Beleuchtung des vorderen, hyalinen Körperendes zur Auslösung der photischen Bewegung notwendig ist. Diese Versuche lehren gleichzeitig, dass die Beleuchtung der Cilie wirkungslos ist und dass eine Reiztransmission von dem Vorderende des Körpers nach der

Cilien besteht. Ferner kennen wir eine Anzahl lokomotorischer Organismen, die des Augenfleckes wie auch sonstiger Pigmentflecke gänzlich entbehren und doch phototaktisch empfindlich sind.

In anderen Fällen kann jedoch kein Zweifel darüber bestehen, dass die Cilien selbst empfindlich sind. So genügt es z. B. bei dem thigmotaktisch empfindlichen *Chlamydomonas pulvisculus* zur Auslösung der Schreckbewegung, wenn die Spitzen der Geisseln mit irgend einem festen Körper in Berührung kommen (Pfeffer 1884, S. 444). Alsdann tritt sofort infolge Geradestreckung der Geisseln die rückwärts gerichtete Schreckbewegung ein. Sonach muss eine Reizleitung und zwar sehr schnell von der Spitze der Cilien nach ihrer Basis erfolgen. In ähnlicher Weise scheinen auch die Cilien bei thigmotaktisch reizbaren Infusorien reizbar zu sein (Pfeffer 1904, S. 761).

Ob die Geisseln auch bei der galvanotaktischen Empfindlichkeit selbst empfindlich sind, wie es wahrscheinlich ist, lässt sich aus den bisherigen Versuchen noch nicht mit Sicherheit entnehmen. Über den Ort der Perzeption bei anderen Reizbarkeiten wissen wir bis jetzt nichts. —

Bei lokomotorisch beweglichen Zellkolonien, wie z. B. bei *Volvox*, wird das harmonische Zusammenarbeiten der Geisseln aller Zellen bei den autonomen und auch bei den Reizbewegungen ebenfalls nur durch die Annahme mannigfaltiger Reizleitungsprozesse zwischen den Einzelzellen der Kolonie verständlich (Gruber 1887, S. 95 ff.). Neben den Aussenreizen kommt hier auch der Einfluss von Innenreizen in Betracht. Versuche über die Reiztransmissionen fehlen vollständig. Sie dürften in Anbetracht der Grösse der *Volvox*-kolonien nicht ganz aussichtslos sein.

Abschnitt II.

Reizleitungen veranlasst durch Innenreize.

Schon in der Einleitung zu dieser Abhandlung wurde darauf hingewiesen, dass nicht nur jene korrelativen Beziehungen, die sich nach einer Erregung eines Organes durch Aussenreize in Reaktionen anderer Organe kundgeben, durch Reizleitungen bedingt werden, sondern aller Voraussicht nach auch viele derjenigen Korrelationen, die auf Innenbedingungen oder Innenreizen beruhen, durch Reizverkettungen zustande kommen dürften. Freilich hat die Forschung hier bisher, wenn man von einigen Fällen absieht, zu keiner tieferen Einsicht geführt. Lange Zeit hindurch hat man zur Erklärung dieser auf Innenbedingungen beruhenden Korrelationen, namentlich jener, die sich in formativen Prozessen äussern, wohl in allzu einseitiger Weise geglaubt, die massgebenden Ursachen dieser Beziehungen in Ernährungseinflüssen (z. B. in der Richtung der Stoffwanderung) und in der Bildung und der Wanderung spezifischer formbildender Stoffe erblicken zu können. Es kann ja kein

Zweifel darüber bestehen, dass solche Ernährungseinflüsse für viele Korrelationen von grösster und massgebender Bedeutung sind. Es hiesse aber die Beobachtungen über die Reizleitungen von Aussenreizen ignorieren, wollte man leugnen, dass auch bei den durch Änderung von Innenbedingungen sich ergebenden Beziehungen zwischen den Organen der Pflanze Reiztransmissionen der mannigfaltigsten Art vielfach beteiligt sein können.

In der Tat scheinen neuere und eindringendere Forschungen immer deutlicher zu zeigen, dass das Innengetriebe der Pflanze, soweit es unabhängig ist von direkten Aussenreizen, auch in vielen solcher Vorgänge, zu deren Erklärung man Ernährungseinflüsse glaubte heranziehen zu können, durch mannigfaltige Reizverkettungen gelenkt wird. Es hätte natürlich bei dem heutigen Stande der Forschung keinen Zweck, hier alle die auf Innenreizen beruhenden Korrelationen durchzusprechen, bei denen eine Beteiligung von Reizleitungsvorgängen möglich ist. Ich muss mich auf einige Beispiele beschränken, für die nach den bisherigen Beobachtungen die Annahme von solchen Reizverkettungen besonders nahe liegt.

1. Bei Korrelationen zwischen den Teilen der bestäubten Blüte.

Dahin gehört vor allem eine Gruppe von Erscheinungen, die sich ungezwungen an die Besprechung der Reizleitungsvorgänge von Aussenreizen anschliessen lässt, weil man bei ihr vielfach darüber in Zweifel sein kann, welcher Vorgang durch Leitung eines Aussenreizes und welcher durch eine solche von Innenreizen ausgelöst wird. Es handelt sich um die formativen Prozesse, die infolge der Bestäubung und Befruchtung an den Teilen der Blüte eintreten. Die Eizelle ist bekanntlich bei den höheren Pflanzen, den Angiospermen, in einen von Hüllen umgebenen Gewebekörper, die Samenknospe, eingeschlossen, die ihrerseits wieder in Ein- oder Mehrzahl in einem besonderen Gehäuse, dem Fruchtknoten, befestigt ist. Der Fruchtknoten wird von Griffel und Narbe gekrönt. Zur Vollziehung der Befruchtung ist es nötig, dass der Pollenstaub zunächst auf die Narbe gelangt („Bestäubung“), wo er keimt. Die Pollenschläuche wachsen durch den Griffelkanal zu den Samenknospen und zu den Eizellen hin. Hier wird durch den Übertritt der männlichen Kerne aus den Pollenschläuchen in die Eizellen die Befruchtung vollzogen. Nach der Verschmelzung des männlichen und weiblichen Kernes beginnt sogleich die Entwicklung des Embryo.

Wenn die Bestäubung oder die Befruchtung erfolgt ist, werden auch an anderen Teilen der Blüte Veränderungen bemerkbar: die Blüten- und Kelchblätter fallen eventuell ab, ebenso die Staubgefässe; die Fruchtknotenwandung fängt an zu schwellen und sich zur Fruchtwandung umzubilden; die Hüllen der Samenknospen wandeln sich zur Samenschale um. Vielfach erfolgen auch im Blütenstiele und im sog. Blütenboden anatomische Veränderungen, die

mit der Ausbildung der Frucht in Beziehung stehen (Reinke 1878; Vöchting 1884, S. 8; Reiche 1887, S. 316; dort weitere Literatur. Müller-Thurgau 1898, S. 173 ff.). Sie können sich auch auf den Kelch erstrecken, wenn er nach der Bestäubung oder Befruchtung nicht abgestossen wird (vgl. z. B. Gärtner 1844; 1849, S. 66 ff.; Reiche 1885). Ausserdem treten bei manchen Pflanzen an den Blütenstielen Krümmungen verschiedener Art auf, die durch eine der Befruchtung folgende Veränderung der tropistischen Befähigungen bewirkt werden, so z. B. dadurch, dass ein negativ geotropischer Stiel an seinem oberen Ende positiv geotropisch wird oder ein positiv phototropischer Stiel negative Reaktionsbefähigung (bei *Linaria Cymbalaria*, Hofmeister 1868, S. 292) erlangt (Beispiele siehe u. a. bei Darwin 1881, S. 439 ff.; Vöchting 1882, S. 124 ff., S. 171 ff., S. 172 ff.; Hansgirg 1890 a)¹⁾.

Es liegt nun der Gedanke nahe, dass diese Veränderungen, die an den Blütenteilen nach der Befruchtung eintreten, allein durch die Befruchtung und ihre Folgen, d. h. durch die Entwicklung des Embryos aus der Eizelle, ausgelöst werden. Für manche dieser Reaktionen dürfte diese Annahme auch richtig sein, wobei es jedoch zunächst unentschieden bleiben muss, wie weit Reiztransmissionen an der Auslösung beteiligt sind. Für einen Teil dieser Veränderungen aber, namentlich solcher, die der Fruchtknoten selbst erleidet, liess sich bei einer ganzen Reihe von Pflanzen aus verschiedenen Familien zeigen, dass der Anstoss nicht durch Innenbeziehungen von dem heranwachsenden Embryo ausgeht, sondern von einem Aussenreize, der durch die Übertragung des Pollens¹⁾ auf die Narbe und die Ausbildung der Pollenschläuche gesetzt wird. Es gibt nämlich eine Anzahl von Kulturgewächsen, die normale Früchte, aber ohne Samen, tragen. Dies ist z. B. der Fall bei einigen Sorten von Äpfeln, Birnen, Orangen und Trauben (vgl. dazu Müller-Thurgau 1898, S. 135 ff.). Müller-Thurgau hat gezeigt, dass diese Früchte nur dann ausgebildet werden, wenn eine Bestäubung stattgefunden und der Pollen Pollenschläuche in den Griffelkanal und in die Fruchtknochenhöhle hineingetrieben hat. Dagegen erwies sich der Fruchtausatz unabhängig davon, ob eine Samenknope befruchtet wurde oder nicht.

Ganz ähnliche Erfahrungen hat man auch bei anderen Pflanzen machen können, so z. B. bei vielen Orchideen (vgl. dazu Hildebrand 1863, S. 329 ff.; Hofmeister 1868, S. 637; Strasburger 1886, S. 50 ff.). Bei ihnen besteht insofern eine Besonderheit, als in ihren Fruchtknoten zur Blütezeit, d. h. zu der Zeit, wo die Bestäubung erfolgt, die Samenknospen, ja manchmal sogar

¹⁾ Bei *Digitalis* und anderen Pflanzen scheint ein besonderer Einfluss von den befruchteten Blüten auch auf die Blütenstandsachse auszugehen. Die Achse krümmt sich lebhaft negativ geotropisch nach aufwärts, nachdem man sie horizontal gelegt hat. Diese Aufrichtung unterbleibt aber, wenn die Blüten schon befruchtet sind. Ist ein Teil der Blüten noch unbefruchtet, so richtet sich nur jener Teil der Infloreszenzachse auf, der die unbefruchteten Blüten trägt (vergl. Wiesner 1901, S. 803).

die Plazenten, an denen die Samenknospen ansitzen, noch gar nicht ausgebildet sind. Erst nachdem die Narbe bestäubt ist und die Pollenschläuche angefangen haben zu wachsen, wird die vor dem Aufblühen ins Stocken gekommene Weiterentwicklung des Fruchtknotens¹⁾ und seiner Teile wieder aufgenommen. Der Anstoss zu diesem Vorgange geht wiederum von dem gekeimten Pollen aus, nicht aber von der befruchteten Samenknospe: denn letztere muss ja erst ausgebildet sein, damit die Befruchtung vollzogen werden kann. Die Wirkung des Pollens und der Pollenschläuche macht sich nicht nur an denjenigen Stellen des Fruchtknotens geltend, die direkt mit dem gekeimten Pollen in Berührung sind²⁾. Die Ausbildung der Plazenten und der Samenknospen kann vielmehr schon beginnen, ehe die Pollenschläuche zu ihnen gelangt sind. Es genügt dazu also schon die Anregung, welche die Pollenschläuche durch ihre Berührung mit einigen Teilen des Fruchtknotens auf alle seine Teile ausüben (Hildebrand 1863, S. 337 ff.). Ebenso lässt sich aber bei den Orchideen auch leicht nachweisen, dass die Veränderungen, die in anderen Blütenteilen nach der Bestäubung eintreten, nicht Folge der Befruchtung sind, sondern direkt oder indirekt durch Reize ausgelöst werden, die von dem keimenden Pollen ausgehen. Wenige Tage nach der Bestäubung welkt und vertrocknet nämlich bei den meisten Orchideenblüten die Blumenkrone. Wäre die Bestäubung verhindert worden, so hätte sie sich vielleicht noch Wochen oder gar Monate frisch erhalten. Dieses Abblühen der Blume erfolgt schon vor der Ausbildung der Samenknospen, also vor der Befruchtung. Ob es wie das Schwellen des Fruchtknotens durch den keimenden Pollen oder aber indirekt durch das Schwellen des Fruchtknotens ausgelöst wird, wissen wir bis jetzt noch nicht. Wie dies auch sein mag, ohne eine Reizverkettung dürfte diese Reaktion kaum erklärt werden können.

Dass der Entwicklungsanstoss zur Ausbildung einer Frucht vielfach durch Reize unabhängig von der Befruchtung und dem Wachstume des Embryos gegeben wird, liess sich auch noch auf andere Weise zeigen. Bei einigen Orchideen beispielsweise (vgl. Hildebrand 1865, S. 246; Strasburger 1886, S. 50 ff.) kann der Anstoss zur Weiterentwicklung des Fruchtknotens, d. h. zur Ausbildung der Plazenten und der Samenknospen, nämlich auch durch Bestäubung der Narbe mit ganz fremdem Pollen erfolgen, der überhaupt nicht imstande ist, die Eizellen zu befruchten; vorausgesetzt nur, dass er keimt und Pollenschläuche in den Fruchtknoten treibt. So konnte z. B.

1) Weitere Fälle ähnlicher Art aus anderen Familien siehe bei Hofmeister 1868, S. 637 und Goebel, K. Organographie der Pflanzen 1898/1901 S. 793: Bestäubung der Coniferen-Ovula ist nötig zur Ausbildung der ♀ Prothallien und Archegonien; Bestäubung der Narben von *Corylus*, *Fagus*, *Quercus* und einigen Oleaceen zur Ausbildung des Fruchtknotens und der Ovula.

2) Hier wäre auch auf die Beobachtung Müller-Thurgaus (1898, S. 161 ff.) hinzuweisen, dass bei der Weintraube die Samenknospen etwas weiter wachsen, nachdem ein Pollenschlauch in sie eingedrungen ist, und zwar auch dann, wenn die Eizelle nicht befruchtet wird.

Strasburger die Weiterentwicklung des Fruchtknotens bei *Orchis Morio* und *mascula* durch Bestäubung mit dem Pollen von *Fritillaria*, einer Liliacee, anregen; Hildebrand bei *Orchis mascula* durch den Pollen einer anderen Orchidee, *Cypripedium parviflorum*; ferner bei *Cypripedium Calceolus* durch Pollen von *Orchis mascula* usw. Doch kam es in beiden Fällen bloss bis zur Ausbildung der Samenknospen und des Eiapparates; alsdann fielen die Früchte, ohne weiter zu wachsen, ab (vgl. auch Hofmeister 1868, S. 637). Auch in anderen Familien werden manchmal durch eine Bestäubung mit ganz fremdem, zur Befruchtung untauglichem Pollen, taube Früchte ausgebildet, die an Grösse den, normale Samen tragenden, Früchten nur wenig nachzustehen brauchen (vgl. dazu z. B. Gärtner 1844, S. 558 ff.; Darwin 1878, S. 452; Hildebrand 1896, S. 324 ff., dort einige Beispiele, die vielleicht hierher gehören; Massart 1902a, S. 90). Doch fehlen kritische Studien (vgl. ferner die interessanten Angaben Massarts 1902a über die Wirkung des Pollens auf den Fruchtknoten derselben Blüte bei Kürbissen).

Besonders interessant ist es nun, dass der Einfluss des eigenen oder des fremden Pollens in einigen Fällen durch andere Aussenreize ersetzt werden konnte. So berichtet Darwin (1878, S. 452) über eine Beobachtung von Smith, dass bei der Orchidee *Bonatea speciosa* die Weiterentwicklung des Fruchtknotens durch mechanische Reizung der Narbe hervorgerufen werden könne. Gärtner (1844, S. 580 ff.) beobachtete bei einigen *Aquilegie*arten ein Schwellen des Fruchtknotens nach Bestäubung der Narbe mit Sporen von *Lycopodium clavatum*. Doch sind diese letzteren Versuche nicht völlig beweiskräftig. Massart (1902a, S. 94) konnte bei Kürbissen durch Verwundung des Fruchtknotens sein Wachstum wenigstens etwas anregen. Treub (1883a) sah bei der Orchidee *Liparis* den Fruchtknoten anschwellen, die Plazenten und die Samenknospen sich durch einen Reiz ausbilden, der von Parasiten im Fruchtknoten, nämlich irgend welchen Larven (eines Gallinsektes?), ausging, ohne dass eine Bestäubung stattfand.

Alle die mitgeteilten Beobachtungen erlauben nun eine interessante Parallele zu ziehen zwischen dem Verhalten des unbestäubten Fruchtknotens und der unbefruchteten Eizelle: Bei beiden ist die Weiterentwicklung in der Regel an einen von aussen kommenden Reizanlass gebunden, und zwar meist an einen Anstoss durch den Pollen (vgl. z. B. Massart 1902a) oder die Spermatozoen derselben oder doch einer sehr nahe verwandten Art. In manchen Fällen ist aber sowohl bei den Fruchtknoten als auch bei den Eizellen das Gleichgewicht so labil, dass die Entwicklung auch durch andere Aussenreize (wie z. B. mechanische oder chemische) angeregt wird. Bei der Eizelle spricht man dann von künstlicher Parthenogenese; bei dem Fruchtknoten könnte man von künstlicher Parthenokarpie (der Name stammt von Noll 1902a) reden. Schliesslich sind eine Reihe von Fällen bekannt, wo es zur Weiterentwicklung überhaupt keines äusseren Anstosses bedarf, so bei der natür-

lichen Parthenogenesis und bei der natürlichen Parthenokarpie, die dadurch charakterisiert ist, dass taube Früchte ohne jeden auf den Fruchtknoten ausgeübten Aussenreiz ausgebildet werden. (Zahlreiche Fälle bei Pflanzen aus den verschiedensten Familien findet man u. a. bei Gärtner 1844, S. 558 ff.; Hofmeister 1868, S. 637 ff.; Strasburger 1878, S. 664; vgl. auch Noll 1902a.) Man sagt von diesen Pflanzen wohl auch, sie hätten ein „Fruchtungsvermögen“. Da man jetzt weiss, dass bei besonders empfindlichen Eizellen eine künstliche Parthenogenesis auf die allerverschiedenste Weise erzielt werden kann, so wäre es von grossem Interesse zu sehen, ob bei solchen Fruchtknoten, die besonders empfindlich („labil“) sind, durch entsprechend verschiedene Mittel auch eine Parthenokarpie ausgelöst werden kann und ob etwa die Narben als hauptsächlichste Perzeptionsorgane für die betreffenden äusseren Reizanstöße funktionieren.

In den wenigen, oben mitgeteilten Fällen, wo eine künstliche Parthenokarpie beobachtet wurde, so besonders bei *Bonatea*, bei der die Entwicklung des Fruchtknotens durch mechanische Reizung der Narbe ausgelöst wird, dürfte die Parthenokarpie jedenfalls nur durch eine Reiztransmission von der Narbe oder doch wenigstens vom Griffel nach dem Fruchtknoten verständlich werden. Wie sehr man sich aber gerade hier vor Verallgemeinerungen hüten muss, lassen am besten die Beobachtungen Massarts (1902a) ersehen, dass bei normal, aber mit wenig Pollenkörnern bestäubten Kürbissfruchtknoten die Anregung zur Weiterentwicklung im wesentlichen auf diejenigen Fruchtblätter beschränkt bleibt, deren Samenknospen befruchtet worden sind, nicht aber auf benachbarte Fruchtblätter übergreift¹⁾. Diese Tatsache weist auf die Möglichkeit hin, dass in vielen Fällen das Wachstum des Fruchtknotens doch durch die Befruchtung der Eizellen und durch die Entwicklung der Samen (eventuell infolge von Reizverkettung durch Innenreize) geweckt werden könnte. Dafür spricht auch die Beobachtung, dass nach der Entfernung der befruchteten Samenknospen vielfach die Fortbildung des Fruchtknotens eingestellt wird (Pfeffer 1904, S. 198). Eingehende Studien wären hier sehr erwünscht. Auch ist die Frage noch nicht entschieden worden, ob bei denjenigen Angiospermen, bei denen eine natürliche Parthenogenesis oder auch eine „Polyembryonie“ ohne jede Bestäubung (*Caelebogyne*) eintritt, etwa die Weiterentwicklung der Fruchtknotenwandung die

¹⁾ Auch Müller-Thurgau (1898, S. 161 ff.) konnte zeigen, dass das Wachstum der Weintraubenbeere nicht allein durch den Pollenreiz, sondern auch durch einen „Wachstumsreiz“ seitens der heranwachsenden Samen ausgelöst wird. Dies ist daraus zu ersehen, dass die tauben Beeren stets viel kleiner bleiben als diejenigen, die Samen einschliessen. Die Grösse der Beeren steht in direkter Abhängigkeit von der Zahl ausgebildeter Samen. Auch für die Intensität des Dickenwachstums, das nach der Befruchtung in den Stielen der Weinbeeren eintritt, konnte Müller-Thurgau (1898, S. 173) eine enge Beziehung zu der Anzahl der Samen in der Beere nachweisen. Je mehr „Kerne“ die Beere umschliesst, um so dicker wird der Beerenstiel.

Parthenogenese der Eizelle oder die Ausbildung der Adventivkeime auslöst, oder ob umgekehrt die parthenogenetische Entwicklung der Eizellen oder die Bildung der Adventivkeime Anlässe zum weiteren Wachstume der Fruchtwandung sind. Bei *Caelebogyne* spricht manches für die erstere Möglichkeit: es besteht nämlich bei ihr auch ein Fruchtungsvermögen (eine Parthenokarpie) ohne die Ausbildung von Adventivembryonen (Strasburger 1878, S. 664). Eine künstliche Parthenogenese durch künstlich ausgelöste Parthenokarpie ist aber bisher nicht gelungen¹⁾.

Schliesslich wäre hier noch einiger merkwürdiger Angaben zu gedenken, wonach bei Kreuzungen der fremden Pollen seinen Einfluss nicht nur auf den durch die Kreuzbefruchtung entstehenden Embryo, sondern auch auf den Fruchtknoten, also auf einen Teil der Mutter, auf dessen Narbe er gebracht wurde, ausüben soll. Solche Beobachtungen sind z. B. bei Darwin (1878, S. 445 ff.) und Tschermak (1902, S. 7 ff.) zusammengestellt. Es sollen dadurch Früchte entstehen, die sich durch einige Merkmale von den normalen Früchten der Mutterpflanze unterscheiden und eventuell Eigenschaften haben, die den Früchten der Vaterpflanze zukommen. Da auch hier kritische Studien völlig fehlen, so lässt sich nicht sagen, ob Reizleitungsvorgänge dabei im Spiele sind.

2. Bei Umstimmungen der tropistischen Eigenschaften von Pflanzenorganen durch Änderung der inneren Beziehungen zu anderen Organen.

a) Gelenkpflanzen.

Noch bestimmter als die vorstehenden dürften die in den weiteren Abschnitten mitzuteilenden Tatsachen auf Reizleitungsvorgänge hinweisen, die durch Innenreize, d. h. durch eine Änderung der Beziehungen zwischen den benachbarten Organen, bedingt werden. Als erstes Beispiel wähle ich eine „Gelenkpflanze“, *Tradescantia*, weil an ihr die eingehendsten Untersuchungen über solche Korrelationen angestellt worden sind. Bei *Tradescantia fluminensis* und einigen anderen Arten, beliebten Ampelpflanzen, ist das Streckungswachstum in den Internodien auf ganz kurze Zonen oberhalb der Ursprungsstelle der Blätter, d. h. der Knoten, lokalisiert. Diese Zonen bezeichnet man als die Gelenke, weil die tropistischen Krümmungen auf sie beschränkt bleiben.

¹⁾ Wohl aber gibt es einige Pflanzen, bei denen durch die Bestäubung mit arteigenem Pollen die Bildung von „Adventivembryonen“ aus vegetativen Zellen der Samenknospe angeregt wird (Apogamie durch Bestäubung). Doch scheinen die Teilungsvorgänge in den betreffenden Zellen meist erst durch die Befruchtung der Eizelle ausgelöst zu werden (Strasburger 1878, S. 662 ff.; Tretjakow 1895; Hegelmaier 1897, S. 135; Ernst 1901, S. 62 ff.). Dagegen scheint bei *Opuntia vulgaris* schon das Eindringen des Pollenschlauches in die Samenknospe ohne Befruchtung der Eizelle zu genügen (Ganong 1898, S. 224 ff.).

Ein Spross einer solchen Pflanze wird demnach bei der geotropischen Reaktion nicht in einer kontinuierlichen Kurve, sondern in den Gelenken knieförmig gekrümmt.

Kohl (1894, S. 22 ff.; 1900, S. 5 ff.; siehe auch Barth 1894 und Miehle 1902, S. 534 ff.) beobachtete nun, dass die Stengelgelenke die Befähigung sich geotropisch zu krümmen, verlieren, wenn man den nächsthöheren Stengelknoten abschneidet. Er glaubte aus diesen und einigen anderen Versuchen schliessen zu können, dass bei diesen Gelenkpflanzen der geotropische Impuls immer vom höheren Knoten zum nächst unteren Gelenke geleitet werden müsse. Miehle (1902) hat diese Frage weiter verfolgt und gefunden, dass die Annahme Kohls nicht zutreffend ist. Die Aufhebung der geotropischen Krümmung in einem Gelenke nach Entfernung des nächsthöheren Knotens beruht nicht in der Entfernung des geotropischen Perzeptionsorganes, auch nicht in der Verwundung, sondern in komplizierteren korrelativen Beziehungen zwischen den Gelenken und den Knoten. Es ist im wesentlichen die Aufhebung der normalen Innenbeziehungen, welche die Herabsetzung der geotropischen Reaktionsfähigkeit zur Folge hat.

Miehle gelang es, auch den Ort, von dem die massgebenden Innenbeziehungen ausgehen, genauer festzustellen. Es ist nicht der Knoten schlechthin, sondern vielmehr am Knoten die Achselknospe des Blattes, von der der Einfluss auf das nächst untere Gelenk ausgeht (Miehle 1902, S. 547 ff.). Nur wenn man bei der Operation diese Knospe entfernt, bleibt die Krümmung im Gelenke des angrenzenden unteren Internodium aus¹⁾. Aber nicht nur die Entfernung der Knospe hat diesen Erfolg (Miehle S. 555 ff.). Auch wenn man sie bis auf 0°—1° C abkühlt, sie in Wasserstoff oder Kohlensäure bringt oder ihr Wachstum durch Eingipsen hemmt, wird die geotropische Reaktionsfähigkeit des entsprechenden Gelenkes bedeutend herabgesetzt oder aufgehoben. Zur normalen Reaktionsbefähigung eines Gelenkes ist also nicht die Existenz der nächsthöheren Achselknospe, sondern ihre Tätigkeit vor allem notwendig. Dass diese Korrelation nicht allein auf Ernährungseinflüsse, etwa auf die Stockung des Nahrungsstromes zurückgeführt werden kann, dürfte schon aus der Tatsache hervorgehen, dass die Achselknospen vielfach ruhen, d. h. zunächst nicht namhaft wachsen. Es scheinen hier also irgendwelche sonstige Wechselbeziehungen im Spiele sein²⁾, die vielleicht mit Reiztransmissionen im Zusammenhange stehen.

1) Doch hemmt auch die Entfernung der Blattspreite ein wenig die geotropische Krümmung des nächstunteren Gelenkes (Miehle 1902, S. 548 ff.).

2) Leider wurde nicht untersucht, wie sich ein Gelenk verhält, wenn man den Stengel intakt lässt und nur die nächst höhere Achselknospe entfernt. Alle Versuche Miehles wurden mit dekapitierten Stengeln ausgeführt.

b) Graskeimblätter.

Korrelationen ganz ähnlicher Art dürften weiter verbreitet sein. Hingewiesen sei auf die schon früher erwähnten (S. 732) eigenartigen Beziehungen zwischen der Spitze und der Basis der Graskeimblätter, die Rotherth (1894) aufgedeckt hat: Die Empfindlichkeit der Basis konnte nur aufgehoben werden durch völlige Kontinuitätstrennung von Basis und Spitze, nicht aber durch andere, selbst viel schwerere Wunden. Es müssen sonach besondere korrelative Beziehungen zwischen Basis und Spitze durch den Schnitt gestört werden. Diese Beziehungen lassen sich wiederum nicht auf den Stofftransport allein zurückführen; denn die Entfernung der Kotyledonarspitze ist auch dann verhängnisvoll für den Basalteil, wenn die Spitze ihr Wachstum schon längst eingestellt hat.

c) Blüten- und Fruchtsiele¹⁾.

Auch zwischen den Teilen der Blüte oder der Frucht und dem Blüten- oder Fruchtsiele kommen, wie Vöchting (1882; siehe auch Scholtz 1892) gezeigt hat, bei manchen Pflanzen solche Korrelationen vor, so z. B. beim Mohn, Papaver, zwischen Fruchtknoten und Blütenstiel. Der untere Teil des Blütenstieles ist beim Mohn durch negativen Geotropismus senkrecht nach aufwärts gerichtet. Der obere Teil verhält sich verschieden, je nachdem die Blüte sich im Knospenstadium oder im Blühstadium befindet. Solange die Blüte nicht aufgeblüht ist, ist der oberste Teil des Stieles nämlich hakenförmig so gekrümmt, dass sich die Blütenknospe in einer senkrecht nach abwärts gerichteten Lage befindet. Ehe die Knospe sich öffnet, wird diese Krümmung des Stieles ausgeglichen, der ganze Stiel gerade gestreckt und dadurch die Öffnung der Blüte nach aufwärts gewendet. Die hakenförmige Krümmung kommt durch positiven Geotropismus des oberen Stielteiles zustande, nicht dagegen durch das Gewicht der Knospe. Die Ausgleichung der Krümmung geschieht dadurch, dass der obere Stielteil seinen positiven Geotropismus in negativen umwandelt.

Wodurch im normalen Entwicklungsgange der Anstoss zu dieser Umstimmung gegeben wird, ist noch nicht festgestellt worden. Aber soviel wissen wir durch Vöchting, dass dieselbe Umstimmung auch vorzeitig dadurch ausgelöst werden kann, dass man die jugendliche Blütenknospe abschneidet. Diese Umstimmung ist aber, wie es scheint (eingehendere Untersuchungen darüber fehlen), nicht schlechthin die Folge der Verwundung, sondern wird durch die Aufhebung der inneren Beziehungen bedingt, die zwischen Knospe und Knospenstiel bestehen. Doch sind es nach Vöchtings Beobachtungen nicht die Beziehungen zwischen der ganzen Knospe und dem Stiele, sondern nur die zwischen dem Fruchtknoten und dem

¹⁾ Vergleiche dazu auch die Angaben auf Seite 738 ff.

Stiele, deren Unterbrechung die Umstimmung zur Folge hat. Denn Stiele, an denen die sämtlichen Blütenteile bis auf den Fruchtknoten entfernt wurden, zeigten keine vorzeitige Geradestreckung, wohl aber jene, bei denen nur der Fruchtknoten entfernt wurde, nicht aber die übrigen Blütenteile. Ja nach Scholtz (1892, S. 383) ist es nicht einmal der ganze Fruchtknoten, sondern sind es nur die Samenanlagen in ihm, die für die korrelativen Beziehungen zum Stiele massgebend sind. Es knüpft sich an diese Beobachtung die ungelöste Frage an: Welcher Art sind die Beziehungen zwischen Fruchtknoten (Samenanlagen) und Blütenstiel, die es bewirken, dass der obere Stielteil zunächst positiv geotropisch ist, und deren Unterbrechung die Reaktionsbefähigung des Stieles umwandelt? Vöchting spricht an verschiedenen Stellen seiner Arbeit die Vermutung aus (z. B. 1882, S. 60, S. 127, S. 195), dass die positive Krümmung des oberen Stielteiles durch eine tropistische Reizleitung des Schwerkraftreizes vom Fruchtknoten aus in ähnlicher Weise ausgelöst werde, wie nach Darwin die geotropische Krümmung der Wurzel durch Perzeption in der Spitze bewirkt wird. Durch Versuche irgendwelcher Art erhärtet wurde diese Annahme bisher aber nicht. Auch wäre mit ihr das Problem keineswegs gelöst. Denn, falls die Beziehungen in der Tat durch eine Transmission des Schwerkraftreizes vom Fruchtknoten aus zustande kämen, so müsste vom Fruchtknoten nicht nur ein tropistischer, sondern auch ein diffuser Schwerkraftreiz ausgehen. Letzterer wäre notwendig, um die positive Stimmung der Stielspitze zu erhalten, ersterer um die Krümmungsreaktion auszulösen. Es ist aber sehr wohl möglich, dass die auf dem Zusammenhange von Fruchtknoten und Knospenstiel beruhende positive Reaktionsbefähigung des oberen Stielteiles durch ganz anders geartete korrelative Beziehungen zwischen Fruchtknoten und Stiel unterhalten wird, durch Beziehungen, die nicht in einem Aussenreize, sondern wie in den bisherigen Fällen in irgendwelchen Innenreizen ihren Anlass haben könnten.

Solche Beziehungen zwischen den Fruchtknoten und den Blütenstielen, durch deren Unterbrechung die tropistische Reaktionsbefähigung geändert wird, konnte Vöchting ausser bei *Papaver* auch bei *Tussilago Farfara* (S. 124 ff.), *Erodium cicutarium* (S. 171 ff.) und *Geranium pyrenaicum* (S. 172 ff.) feststellen¹⁾ (vgl. auch Scholtz 1892, S. 387.)

d) Seitenorgane.

a) Seitensprosse.

In ähnlicher Weise kann bei vielen Bäumen durch Unterbrechung der Beziehungen zwischen dem Hauptspross und den Seitenzweigen die tropistische

¹⁾ Einen ähnlichen Einfluss wie der Fruchtknoten auf den Blütenstiel scheint nach Mische (1902, S. 590) auch die Terminalknospe auf den überhängenden Apikalteil des Keimsprosses von *Phaseolus multiflorus* auszuüben. Der Spross streckt sich nach Dekapitation der Terminalknospe gerade.

Stimmung der Seitenzweige geändert werden. Bei den Koniferen, wie z. B. bei der Tanne oder Fichte, wächst bekanntlich der senkrechte Hauptstamm an seiner Spitze unbegrenzt weiter. An ihm entstehen zu gewissen Zeiten in Scheinquirlen Seitenzweige, die aber nicht senkrecht aufwärts, sondern in horizontaler Richtung wachsen. Sie sind nämlich nicht negativ, sondern transversal geotropisch. Schneidet man nun die Spitze des Hauptstammes ab, so richten sich nach einiger Zeit einer oder mehrere der horizontalen Seitenzweige des obersten Scheinquirls auf, stellen sich in die Richtung des Hauptstammes und setzen sein Wachstum fort (Kunze 1851, S. 145 ff.; C. Kraus 1878, S. 326, Sachs 1879, S. 280 ff.; Vöchting 1884, S. 32 ff.; Busse 1893, S. 144 ff.; französische Literatur bei Boirivant 1897, S. 343 ff.). Auch diese Bewegung beruht auf einer Umstimmung, und zwar der transversal geotropischen in die negativ geotropische Reaktionsbefähigung der Seitenzweige, die ausgelöst wird durch eine Störung des Systems, nämlich durch die Aufhebung des Zusammenhanges zwischen Hauptstamm und Seitenzweigen. Ebenso kann man sagen, dass der Transversalgeotropismus der Seitenäste im ungestörten Systeme durch die normalen Beziehungen zwischen Hauptstamm und Seitengliedern bewirkt wird.

Man hat auch hier wohl geglaubt, diese Beziehungen auf Ernährungseinflüsse zurückführen zu können, indem man meinte, die Seitenzweige seien nur deshalb transversal geotrop, weil sie weniger gut ernährt würden als der Hauptstamm. Dass diese Erklärung nicht ausreichend ist, darauf haben schon Sachs (1879, S. 280 ff.) und Noll (1900a, S. 407) ausdrücklich hingewiesen. Eine andere an die Stelle zu setzen, ist freilich zurzeit nicht möglich, da weitere Untersuchungen fehlen. Von grossem Interesse ist die Beobachtung Strasburgers (1901, S. 587 ff.; vgl. auch C. Kraus 1878, S. 326), dass sogar Seitenzweige, die in horizontaler Lage auf dekapitierte Tannen gepfropft werden, negativ geotrop werden und sich allmählich aufrichten. Leider fehlt der Gegenversuch, bei dem entsprechende Seitenzweige auf nicht entgipfelte Tannen gepfropft werden müssten. Solange man nicht weiss, wie sich solche Seitenzweige verhalten, lässt sich nicht beurteilen, ob die Umstimmung des aufgepfropften Seitenzweiges durch Einflüsse vom Hauptstamme aus eingeleitet wird oder ob sie nur deshalb erfolgt, weil der gepfropfte Seitenzweig von seinem Hauptstamme abgelöst wurde. Auch die interessante Beobachtung Strasburgers, dass zwischen den Zellen des Pfropfreises und der Unterlage neue Plasmaverbindungen ausgebildet wurden, vertieft unsere Einsicht nicht. Immerhin ist es nicht gerade unwahrscheinlich, dass im normalen Systeme die Beziehungen zwischen Hauptstamm und Seitenzweigen, die in der geotropischen Reaktionsbefähigung zum Ausdruck kommen, durch Reiztransmissionen von Innenreizen bedingt werden.

β) Nebenwurzeln.

In derselben Weise hängt nun auch die transversalgeotropische Reaktionsbefähigung der Seitenwurzeln von dem Zusammenhange mit der ungestörten Hauptwurzel ab. Wird die Hauptwurzel abgeschnitten, so können sich die untersten, jüngsten Seitenwurzeln aus der normalen, horizontalen Richtung nach abwärts krümmen und sich positiv geotropisch in die Wachstumsrichtung der Hauptwurzel einstellen (Sachs 1874, S. 622; Darwin 1881 S. 157 ff.; Vöchting 1884, S. 22; Boirivant 1897, S. 314 ff.; Noll 1900a, S. 388 ff.; Bruck 1904). Ähnliche Beziehungen bestehen auch zwischen Seitenwurzeln niederer und höherer Ordnung; ferner bei manchen Pflanzen (z. B. *Circaea*, *Sparganium*, *Sagittaria*, der Kartoffel u. a.) zwischen dem negativ geotropischen Luftsprosse und unterirdischen, transversal geotropischen Rhizomsprossen (C. Kraus 1878; 1880, S. 76; Elfving 1880, S. 492; Goebel 1880, S. 814 ff.; Sachs 1880, S. 477; Stahl 1884, S. 392; Vöchting 1895, S. 94 ff.): nach Dekapitation des Luftsprosses wandelt sich einer der Erdsprosse in einen negativ geotropischen Luftspross um. Schliesslich kommen derartige Korrelationen auch in der Blütenregion zwischen den Blütenstielen und der Infloreszenzachse vor (vgl. Noll 1885, S. 337, S. 346 ff.; Meissner 1894, S. 12 ff.).

Aber nicht nur zwischen den Seitengliedern und den relativen Hauptgliedern bestehen solche Beziehungen. Sie müssen auch zwischen den Seitengliedern gleicher Ordnung untereinander ausgebildet sein. Dies ergibt sich z. B. aus der Tatsache, dass nach Dekapitation eines Tannenstammes nur die obersten Seitenzweige, aber nicht die übrigen, sich aufrichten (vgl. dazu auch Goebel 1880, S. 820).

In allen diesen Fällen wissen wir leider nichts Sicheres darüber, wie weit Transmissionen von Innenreizen an den Korrelationen beteiligt sind. Nur darauf sei hingewiesen, dass bei manchen von ihnen für die Umstimmung der Seitenzweige nicht die Entfernung des Hauptsprosses nötig ist: es genügt, um diese Reaktion auszulösen, wenn man die Funktionen des Hauptsprosses unterbindet, z. B. indem man das Wachstum des Sprosses durch Eingipsen unmöglich macht (für Wurzeln vgl. z. B. Darwin 1881, S. 157 ff.; Bruck 1904).

γ) Blätter.

Beobachtungen von De Vries (1872, S. 272 ff.) zeigen, dass entsprechende Korrelationen auch zwischen den Blättern und dem Muttersprosse bestehen können. Bei einer Anzahl von Pflanzen werden die Blattflächen durch nachträgliche Torsionen der Internodien sämtlich in eine Ebene gebracht. Diese Torsionen scheinen von der Schwere- und von der Lichtrichtung abzuhängen. Es sind Reaktionen, die den geotropischen und phototropischen Krümmungen

direkt an die Seite gestellt werden können. Als De Vries an horizontalen Zweigen von *Philadelphus hirsutus*, *Deutzia crenata* und *Rhodotypus Kerrioides*, an denen die Blätter paarig in alternierenden Wirteln (dekussiert) angeordnet sind, die zu einem Paare gehörenden jungen, eben aus der Knospe hervortretenden Blätter entfernte, blieb diese Stengeltorsion aus. Sie blieb aber auch nach Entfernung des einen, und zwar des oberen Blattes des Paares aus, erfolgte dagegen in fast ungeschwächtem Masse, als nur das untere Blatt weggenommen wurde. Durch entsprechende Torsionen werden die Blätter oft auch an invers horizontal gelegten Zweigen in die normale Stellung zurückgebracht. An invers horizontal fixierten Zweigen von *Ulmus campestris*, *Celtis australis*, *Rhodotypus Kerrioides* u. a. trat diese Torsion aber nicht mehr ein, als De Vries die Blätter abschnitt. Die Zweige krümmten sich nun nach aufwärts.

Welcher Art die Korrelationen in diesen Fällen sind, lässt sich zunächst nicht übersehen; ebensowenig, ob die Leitung eines Aussenreizes dabei von Bedeutung ist.

δ) *Exotropie.*

In diesem Zusammenhange muss noch einer besonderen Beziehung gedacht werden, die zwischen Haupt- und Seitengliedern bestehen und den sog. Exotropismus bedingen soll. Bekanntlich wird die Form einer Pflanze, ihr Habitus, besonders durch die Stellungs- und Richtungsverhältnisse ihrer Organe zueinander bestimmt. Diese Richtungsverhältnisse beruhen unter normalen Bedingungen besonders auf der verschiedenen tropistischen Reaktionsbefähigung der einzelnen Organe gegenüber dem Lichte und der Schwerkraft. Sie kommen aber auch dann zum Ausdruck, wenn man die Pflanze der einseitigen Wirkung dieser Kräfte entzieht. Noll (z. B. 1885, 1894, 1900, 1900 a) glaubt nun aus einigen Versuchen schliessen zu können, dass für die Wuchsrichtung der Seitenglieder im Verhältnisse zum Muttersprosse ein ganz besonderer, von diesem Muttersprosse aus zugeleiteter Impuls von Bedeutung sei. Dieser Einfluss soll es z. B. veranlassen, dass eine Nebenwurzel, die senkrecht von der Hauptwurzel wegwächst, ihre Spitze, nachdem sie aus dieser normalen Wuchsrichtung seitlich abgelenkt worden ist, durch eine Gegenkrümmung in der Wachstumszone wieder in die normale Wuchsrichtung einstellt (vergl. Noll 1894, S. 129; 1900; 1900 a, S. 403). Czapek (1895 a, S. 1197 ff.) konnte diese Angaben freilich nicht bestätigen.

Derselbe Einfluss soll es nach Noll (1885, S. 201 ff.; 1892, S. 276) bedingen, dass Blüten, die ihre Öffnung bei normaler Stellung nach aussen (von der Mutterachse der Infloreszenz hinweg) kehren, durch Krümmungen oder Torsionen des Stieles in diese Stellung zurückstreben, wenn durch irgendwelche Einflüsse ihre Apertur eine andere Richtung gegenüber der Mutterachse erhalten hat. Ähnliches soll auch für Blätter gelten (Noll 1885, S. 354 ff.; 1892).

Diese Befähigung der Pflanzenorgane, ihre normale Richtung gegenüber dem Mutterspross immer wieder anzunehmen, bezeichnet Noll als Aussenwendigkeit oder Exotropie. Die Richtung dieser exotropen Bewegung wird nach ihm durch eine Reiztransmission bestimmt, die von der Mutterachse ausgeht. Schwendener und Krabbe (1892, S. 294 ff., S. 304 ff.) haben nun aber gezeigt, dass diese Krümmungen und Torsionen der Blütenstiele auch ohne Annahme einer solchen Exotropie erklärt werden können. Wenn auch Noll (1892) und Meissner (1894, S. 1 ff.) versucht haben, die Einwände dieser Forscher zu entkräften, so scheint mir doch die Frage nach dem Vorhandensein der Exotropie noch weiterer eingehenderer Untersuchungen sehr bedürftig zu sein.

3. Bei Auslösung formativer Vorgänge.

a) „Morphästhesie“.

Ebenso wie sich die Teile der Pflanzen gegenseitig in ihren tropischen Eigenschaften und Reaktionen durch Innenbeziehungen auf mannigfaltigste Weise beeinflussen, so machen sich auch bei formativen Vorgängen vielfach Korrelationen geltend, die durch Innenreize bedingt werden. Wenn man mit Noll der Ansicht zuneigt, dass die Exotropie aus dem „Formgefühl“, der „Morphästhesie“ des Pflanzenorganismus hervorgeht¹⁾, so lassen sich an dieser Erscheinung einige formative Prozesse direkt anschliessen, die ebenfalls Folge der Morphästhesie sein könnten und die, falls diese Annahme richtig ist, auf besondere Reiztransmissionen hinweisen würden. Wenn z. B. Wurzeln an gekrümmten Organen hauptsächlich an der konvexen Seite entstehen (Noll 1900a, S. 390 ff.; für Seitenzweige von Mycelien, Moosprotonemen Noll 1900a, S. 411 ff.; für Seitenzweige an Sprossen Vöchting 1884, S. 45 ff.), so dürfte bei der Auslösung dieses Erfolges wohl sicher eine Wechselbeziehung zwischen der konvexen und der konkaven Seite in Betracht kommen. Eine solche dürfte auch nötig sein, um zu veranlassen, dass das sog. „Stemmorgan“ der Kürbisskeimlinge, welches dazu dient, die Kotyledonen aus der Samenschale herauszuziehen, stets auf der konkaven Seite des Hypokotyls gebildet wird (Noll 1902, S. 157 ff.). Ob diese einseitige Reaktionsbefähigung auch noch in einiger Entfernung von der gekrümmten Stelle vorhanden, also eine Reiztransmission von den gekrümmten auf die gerade gebliebenen Teile ausgebildet ist, lässt sich aus den vorliegenden Arbeiten nicht ersehen.

Auch wissen wir nicht, ob der Eigenwinkel der Seitenorgane (d. h. der Winkel, den sie mit der Mutterachse bilden), der am reinsten hervortritt,

¹⁾ womit eine kausale Einsicht nicht angebahnt ist (vergl. auch. Klebs 1903, S. 94 ff.).

wenn man die Pflanze der einseitigen Licht- und Schwerewirkung entzieht, durch einen auf der Morphästhesie beruhenden Einfluss, durch eine Reiztransmission, die von der Mutterachse ausgeht, ausgebildet und erhalten wird. Weiterer Untersuchungen bedarf ferner die Frage, ob die von Wiesner als Exotrophie¹⁾ bezeichnete Erscheinung (Literatur vgl. bei Noll 1900a, S. 404), die darin besteht, dass die, eine Pflanzenform nach aussen begrenzenden Organe manchmal eine auffallende Wachstumsförderung zeigen (vgl. z. B. die Randblüten in den Dolden von Umbelliferen, in den Körbchen der Dipsaceen und Compositen), durch Reizleitungsvorgänge bedingt wird. Durch Ernährungseinflüsse allein dürfte sich die Exotrophie kaum erklären lassen. Einer Lösung sieht auch noch ein Problem von allgemeiner Bedeutung entgegen, nämlich durch welche Innenbedingungen die so auffällige Symmetrie des Organismus bewirkt wird, wodurch es z. B. veranlasst wird, dass bei bilateralen Organen (den Blättern, den zygomorphen Blüten) die linke und die rechte Hälfte nach Form und Dimensionen einander spiegelbildlich gleich werden.

b) Polarität (Verticibasalität).

Sehr auffällige Korrelationen zwischen den Seitenorganen und dem Mutter-sprosse sowie zwischen den Seitenorganen untereinander konnten auch von Vöchting (siehe namentlich 1878, 1884) für das Austreiben der angelegten Knospen und Wurzelanlagen und für den Entstehungsort von Adventivwurzeln und -sprossen festgestellt werden. Sie geben sich dadurch kund, dass z. B. an einem Sprossstecklinge, der der einseitigen Licht- und Schwerewirkung entzogen ist, Wurzeln nur oder vorzugsweise an der organischen Basis gebildet werden, umgekehrt die Sprosse vorzugsweise an der organischen Spitze austreiben. Bei Wurzelstecklingen entstehen die Wurzeln besonders am apikalen, die Sprosse am basalen Ende. Diese fast ausnahmslose Gesetzmässigkeit wurde von Vöchting Polarität, von Pfeffer Verticibasalität genannt²⁾. Wenn auch die meisten Forscher darin übereinstimmen, dass die Erscheinungen der Polarität durch die Richtung des Nahrungsstoffstromes nicht erklärt werden können, so ist man doch von einer kausalen Einsicht noch weit entfernt. Die Möglichkeit, dass Reizleitungsvorgänge irgendwelcher Art die Reaktion vermitteln, darf zunächst nicht ausser acht gelassen werden³⁾.

¹⁾ Nicht zu verwechseln mit der Exotropie.

²⁾ Über Polarität an Blättern vergl. Vöchting 1878, S. 92 ff.; bei Lebermoosen Vöchting 1885; über Polarität siehe ferner z. B. Vöchting 1887, S. 14, 23; Goebel 1902, S. 488 ff.; Klebs 1903, S. 110 ff.; über Polarität der Zellen Vöchting (1892). Die Polarität spricht sich an Stecklingen übrigens auch in der an beiden Enden ungleichmässigen Ausbildung des Kallus aus; vergl. dazu Küster 1903, S. 169 ff.; dort auch die weitere Literatur.

³⁾ Wie weit bei anderen Korrelationen zwischen Seitenorganen: Blättern und Knospen, Knospen, Sprossen und Blättern untereinander Reiztransmissionen in Betracht kommen.

Das gilt auch für eine weitere Beobachtung Vöchtings (1900, S. 98 ff.), dass bei *Oxalis crassicaulis* an Stecklingen Wurzeln nur dann gebildet werden, wenn der obere Teil des Stecklings beleuchtet ist.

c) Andere Regenerationsvorgänge.

Schliesslich wäre hier noch eines weiteren, sehr interessanten Regenerationsvorganges zu gedenken, für den es ganz besonders wahrscheinlich ist, dass ausser Ernährungseinflüssen noch andere, bis jetzt nicht näher präzisierbare Einflüsse an der Auslösung beteiligt sind. Es ist dies die von Hildebrand entdeckte, von Goebel 1902, S. 435 ff. und besonders H. Winkler (1902) näher untersuchte Regeneration der Keimblattspreite bei dem Alpenveilchen (*Cyclamen persicum*). Wenn man an dem Keimlinge dieser Pflanze die Spreite des Primärblattes abschneidet, so werden wenige (1—2) Millimeter unterhalb der Wundstelle aus den Flügeln des Blattstieles neue Spreiten (event. mit Stiel) regeneriert. Es ist nicht der Wundreiz, der diesen Erfolg zeitigt. Die Regeneration der Spreite tritt nämlich am Stiele auch dann ein, wenn man die alte Spreite nicht abschneidet, sondern durch Eingipsen oder Überziehen mit Schellack oder Kollodium an der Ausübung ihrer Funktionen hindert (Winkler 1902, S. 86 ff.). Aus diesen Beobachtungen geht offensichtlich hervor, dass hier die Störungen der Innenbeziehungen zwischen Stiel und Spreite durch Aufhebung der Blattfunktionen massgebend für die Auslösung der Regeneration sind. Man vermag sich nicht vorzustellen, wie hier Ernährungseinflüsse in erster Linie bedeutungsvoll sein sollten. Weit näher liegt es, an komplizierte Reizverkettung des Innengetriebes zu denken. Es ist möglich, dass gerade dieses Objekt geeignet wäre, die Fragestellung in dieser Richtung weiter einzuengen.

Ganz ähnliche Innenbeziehungen und Störungen von solchen, bei denen Reiztransmissionen und nicht nur Ernährungseinflüsse im Spiele sein dürften, sind zweifellos auch bei vielen sonstigen Regenerationserscheinungen: bei der

könnten, entzieht sich vorläufig jeder Beurteilung. Solche Korrelationen sind in grosser Zahl bekannt. Hier einige Beispiele: Durch Entblätterung oder Entgipfelung eines Sprosses werden die für das nächste Jahr bestimmten Knospen veranlasst auszutreiben; die Blattanlagen, die normalerweise zu Knospenschuppen geworden wären, wachsen zu Laubblättern aus (Goebel 1880, S. 803 ff.; weitere Literatur siehe bei Pfeffer 1904, S. 196). Ähnliche Korrelationen bestehen auch zwischen den Blättern ein- und desselben Sprosses (Goebel 1880, S. 811 ff.). Über Korrelationen zwischen Sporangienausbildung und Sporangienstand bei *Selaginella* vergl. Goebel 1880, S. 821; über Korrelationen bei habitueller Anisophyllie Goebel 1880, S. 839. Wenn man die Stengelspitze eingipst, so treiben die Seitenknospen aus, jedoch langsamer als nach Dekapitation (Hering 1896, S. 156). Ebenso wird das Hervorbrechen und das Wachstum der Nebenwurzeln beschleunigt, wenn man die Spitze der Hauptwurzel eingipst oder das Dickenwachstum der Wurzel hemmt. Bei diesen Korrelationen könnten vielleicht Ernährungseinflüsse beteiligt sein. Jedoch scheinen nach Jost (1891, S. 545) Ernährungseinflüsse nicht die Ursache dafür zu sein, dass die Knospen unserer Bäume sich normalerweise erst im Jahre nach ihrer Anlage entfalten. Weitere Korrelationen zwischen Seitenorganen findet man z. B. bei Vöchting 1884 mitgeteilt.

Bestimmung des Ortes und der Beschaffenheit des Regenerates sowie überhaupt bei allen Eingriffen in den Organismus, durch welche seine formative Tätigkeit quantitativ oder qualitativ in abnorme Bahnen gelenkt wird, wesentlich beteiligt (vgl. z. B. auch Némec 1905, S. 119)¹⁾. Es hätte jedoch keinen Zweck, auf die vorliegenden Tatsachen näher einzugehen, da ihre kausale Erklärung noch zu wenig vorangeschritten ist. Nur darauf möchte ich hier hinweisen, dass meiner Meinung nach eine kausale Analyse der Entwicklungsvorgänge — der normalen sowohl wie der anormalen — überhaupt nur dann Aussicht auf Erfolg haben kann, wenn die mannigfaltigen, vielfach auf Reizverkettungen beruhenden Wechselbeziehungen näher verfolgt werden, die zwischen den Organen des ganzen einheitlichen Organsystemes lediglich durch die Innenbedingungen, durch die Anlage, Ausbildung und Tätigkeit seiner Glieder, zustande kommen.

d) Innere Ausbildung der Organe.

Dass solche Wechselbeziehungen nicht nur für die äussere Ausgestaltung, sondern auch für die innere histologische Differenzierung bedeutungsvoll sind, dafür hat Jost (1891, S. 509 ff.; 1893, S. 89 ff.) ein interessantes Beispiel kennen gelehrt. Er zeigte, dass zwischen dem Blatte und den zu dem Blatte gehörigen Gefässbündeln besondere Korrelationen bestehen. Schneidet man nämlich an einem jugendlichen, im Dunkeln erwachsenen Keimstengel, z. B. von *Phaseolus multiflorus*, ehe die Gewebe ausgebildet sind, ein Blatt ab, so werden die sämtlichen zu dem Blatte gehörenden Gefässbündel im Stengel nicht normal ausgebildet. Sie bleiben dauernd gegenüber den anderen in ihrer Ausbildung zurück. Derselbe Erfolg tritt aber auch dann ein, wenn man das Blatt an der Pflanze lässt und nur die Gefässbündel durchschneidet. Interessanterweise aber erfolgt die Ausbildung der Bündel oberhalb des Schnittes bis zum Blatte hin ganz normal und zwar auch dann, wenn man den Stengelteil, der das Gefässbündel enthält, durch einen Längsschnitt vom übrigen Gewebe des Stengels trennt; nur unterhalb des Schnittes macht sich die Entwicklungshemmung bemerkbar. Aus diesen Versuchen geht offensichtlich hervor, dass die Hemmung der Ausbildung nicht durch die Funktionsstörung des Gefässbündels: durch die Aufhebung des Nahrungs- und Wasserstromes durch das Bündel zum und vom Blatte, ausgelöst wird (Jost 1891, S. 542), sondern dass es sich um kompliziertere Beziehungen, eventuell auch um besondere Reizverkettungen (Jost 1891, S. 544) handelt.

¹⁾ Selbstverständlich weisen gerade alle durch solche Eingriffe in das System des Organismus hervorgerufenen Störungen, welche eigenartige Reaktionsvorgänge, wie z. B. Regenerationen, auslösen, auf die normalen ungestörten Innenbeziehungen hin, durch welche die formative Tätigkeit des normalen ungestörten Organismus gelenkt wird. Solche Störungen sind meist das einzige Mittel, mit dessen Hilfe sich die normalen Innenbeziehungen erschliessen lassen.

Besondere Beziehungen zu den Blättern scheinen auch die Tätigkeit des Kambiums zu regulieren, durch die bekanntlich das sekundäre Dickenwachstum unserer Bäume bewirkt wird. Damit die Zellteilungen im Kambium stattfinden, muss nämlich das Kambium nach Jost (1891, S. 589 ff. und 1893, S. 90) in ununterbrochener Verbindung mit höher am Stengel entspringenden Organen (Blättern) sein, die in Entwicklung begriffen sind.

Ohne Wechselbeziehungen besonderer Art dürften ferner die Ausbildung der Verwachsungsgewebe bei Verwachsung von Pfropfreis und Unterlage und die Neubildungen im Reis und in den Geweben der Unterlage, durch die z. B. die Gefässbündel des Reises an die der Unterlage angeschlossen werden, nicht erklärt werden können. Welche Vorgänge es bewirken, dass die Tüpfel benachbarter Zellen stets aufs genaueste korrespondierend ausgebildet werden, sowohl im normalen Gewebe, wie auch zwischen den Zellen des Pfropfreises und der Unterlage (Vöchting 1892, S. 119 u. S. 126) und wenn Thyllenzellen aufeinanderstossen (vgl. Molisch 1888, S. 10 u. 14; dort auch die weitere Literatur), ist bis jetzt ebensowenig aufgeklärt, wie die Frage, wie die Pflanze es fertig bringt, in nachträglich verwachsenden Zellwänden korrespondierende Plasmaverbindungen auszubilden (Strasburger 1901, S. 583 ff.).

4. Bei Wachstumskorrelationen.

Eine weitere wichtige Gruppe von Wechselbeziehungen, die allein durch die Innenbedingungen zustande kommen und bei denen Reiztransmissionen beteiligt sein dürften, geben sich durch Beeinflussungen der Wachstumsintensität wachsender Pflanzenteile kund. Schon an anderer Stelle (S. 732 ff.) wurde von den interessanten Einflüssen gesprochen, welche das Trauma oft weit von der Wundstelle ausübt. Es ist bei den Erfolgen, die dort angeführt wurden, nicht immer leicht, zu entscheiden, ob sie direkt in dem Wundreize als solchem oder in den durch die Wunde gestörten wichtigen Beziehungen zwischen den Organen ihren Anlass finden. Dass wirklich vielfach nicht der Wundreiz das auslösende Moment ist, konnte an verschiedenen Beispielen gezeigt werden. Das dürfte auch für viele jener Fälle gelten (vgl. S. 732 ff.), bei denen durch das Trauma die Wachstumsintensität anderer Organe oder desselben Pflanzenteiles vorübergehend verlangsamt oder beschleunigt wird. In der Tat lassen sich ganz ähnliche Erfolge auch durch anderweitige Störungen der normalen Wechselbeziehungen erreichen, die zwischen den Pflanzenteilen bestehen. So beobachtete z. B. F. Hering (1896, S. 157 ff.), dass infolge Eingipsens eines Stengelteiles und dadurch behinderter Wachstumstätigkeit in die Länge und Dicke auch die nicht eingegipsten Teile eine Wachstumshemmung erfahren¹⁾. Ferner tritt bei Keimpflanzen nach Eingipsung des Sprosses oder

¹⁾ Bleibt diese Verlangsamung auf die Zonen desselben Internodiums, von dem ein Stück eingegipst wurde, beschränkt, oder greift sie auch auf andere Internodien und auf die Blätter über? Darüber finde ich bei Hering keine klaren Angaben.

der Wurzel eine Wachstumsverlangsamung an den nicht eingegipsten Teilen des Systemes (im ersteren Falle an der Wurzel, im letzteren am Sprosse) ein, für die nicht der Sauerstoffmangel der eingegipsten Teile verantwortlich gemacht werden kann (Hering 1896, S. 139 ff.). Gipst man ein Stück der Wurzel ein, das sein Längenwachstum schon abgeschlossen hat und an dem normalerweise Nebenwurzeln hervorstechen, so wird das Wachstum der Wurzelspitze verlangsamt; dagegen wird oberhalb des Gipsverbandes das Wachstum der Nebenwurzeln dergestalt beschleunigt, dass sie bald an Länge der Hauptwurzel gleichkommen (S. 149 ff.). Aus allen diesen Versuchen wird man schliessen können, dass für den Einfluss eines Organes auf ein anderes weniger sein Vorhandensein als seine Funktion von Bedeutung ist: Wird die normale Funktion gestört, so genügt dieser Eingriff, um auch die normalen Wechselbeziehungen zu anderen Organen zu stören. Über ähnliche Versuche, bei denen der Erfolg durch Entfernung von Organen erzielt wurde, hat z. B. auch Kny (1894, 1901) sowie Townsend (1897) berichtet.

Eine solche korrelative Beeinflussung der Wachstumsintensität kann auch durch andere Einflüsse zustande kommen. Sehr interessant und merkwürdig sind z. B. die Beziehungen, die bei manchen Wasserpflanzen zwischen der Fläche und dem Stiele des Blattes bestehen. *Ranunculus sceleratus* und *Hydrocharis morsus ranae* u. a. verlängern den Stiel so lange, bis die Blattfläche die Oberfläche des Wassers erreicht hat. Die Lamina muss es irgendwie empfinden, ob die Oberseite mit Wasser benetzt ist oder nicht (vgl. Frank 1872a, S. 32 ff.; Karsten 1888, S. 565 ff.). Von der Blattfläche dürfte also ein Reiz nach der Wachstumszone des Stieles geleitet werden; doch ist noch völlig unentschieden, ob ein Aussenreiz oder ein Innenreiz die Reiztransmission veranlasst. Ähnliche Verhältnisse scheinen für andere Wasserpflanzen Gültigkeit zu haben (vgl. Massart 1894, S. 43 ff.; Goebel 1891, S. 283 ff., S. 325 ff.). Es wäre denkbar, dass auch bei Landpflanzen ähnliche Beziehungen zwischen den unterirdischen und den oberirdischen Teilen vorhanden sind (vgl. Frank 1872a, S. 72 ff.).

Korrelationen bestehen vielfach auch zwischen der Sprossspitze und der Sprossbasis (vgl. dazu auch die Ausführungen auf S. 732). G. Hering (1904) zeigte, dass Pflanzenteile, die normalerweise senkrecht aufwärts (orthotrop oder parallelotrop gegenüber der Schwerkraft) wachsen, nach Inversstellung (wenn man sie „auf den Kopf stellt“) eine Wachstumshemmung erfahren, dass umgekehrt aber das Wachstum gegenüber der Norm beschleunigt wird, wenn man sie nach einiger Zeit in die Normalstellung zurückbringt. Gibt man nun nach Inversstellung z. B. der Keimpflanzen von *Phaseolus multiflorus* oder von *Ricinus* allein der Sprossspitze Gelegenheit durch geotropische Krümmung in die Normallage zurückzukehren, so wird nicht nur in diesem Spitzenteil nach der Rückkehr in die Normallage das Wachstum wesentlich beschleunigt, sondern seltsamer Weise auch in dem invers gehaltenen Basal-

teile. Dies ist nur dadurch möglich, dass der Basalteil „empfindet“, welche Lage die Spitze einnimmt. Ferner tritt in dem Basalteile nach der Inversion die Wachstumshemmung nicht ein, wenn vor dem Beginne des Versuches schon durch eine entsprechende Biegung des Spitzenteiles dafür gesorgt wurde, dass die Keimlingsspitze normal orientiert blieb¹⁾ (Hering 1904, S. 536 ff.).

Wie bei vielen der anderen mitgeteilten Korrelationen, die durch Innenbedingungen bewirkt werden, so dürften auch diese Beziehungen, die sich in einer Störung oder auch in einer Unterhaltung des normalen Wachstums äussern, nur verständlich werden, wenn man Reizleitungsvorgänge in Betracht zieht. Überall muss bei diesen Korrelationen die nächste Aufgabe die sein, die Anlässe, durch welche die korrelativen Auslösungen bewirkt werden, näher zu präzisieren. Erst dann wird es möglich sein, ein sicheres Urteil über die Beteiligung vor Reiztransmissionen und über das Wesen der duktorischen Vorgänge abzugeben.

5. Korrelationen zwischen den Teilen der Zelle.

Ohne die Annahme solcher Reizverkettungen bleiben nicht nur viele Korrelationen zwischen verschiedenen Organen unverständlich, sondern ebenso die Beziehungen der Organteile zueinander bis herab zu deren Elementen, den Zellen. Und auch in diesen selbst sind Reizleitungen der mannigfaltigsten Art in kleinstem Raume am harmonischen Zusammenarbeiten aller Teile sicherlich beteiligt. Besonderes Interesse ist von je her denjenigen Wechselbeziehungen in der Zelle entgegengebracht worden, die zwischen dem Zellkerne und den übrigen Zellbestandteilen bestehen. Gerade diese Korrelationen boten der Forschung verhältnismässig geringe Schwierigkeiten dar. Auf tierphysiologischem und zoologischem (vgl. z. B. die Arbeiten Grubers, Nussbaums, Balbianis, Korschelts, Verworn u. a. [Literatur bei Verworn 1892]) wie auch auf botanischem Gebiete ist viel und oft über diese Fragen gearbeitet worden, so dass sich nun ein gewisses Urteil darüber gewinnen lässt, welche Zellfunktionen ohne den Zellkern und welche nur bei seiner Gegenwart möglich sind. Wenn auch nur das dauernde Zusammensein von Plasma und Kern eine stetige Lebenstätigkeit verbürgt, so wissen wir doch durch die bisherigen Forschungen, dass eine grosse Anzahl sehr wichtiger Lebensprozesse im Plasma auch ohne den Kern lange Zeit fortbestehen kann. Der Kern darf also nicht als das zur Lenkung des Lebensgetriebes in der Zelle unbedingt notwendige Zentralorgan angesehen werden (vgl. Klebs 1887, S. 161 ff.). So können z. B. kernlose Teilstücke der Zelle (Klebs 1887, 1888) noch wochenlang am Leben bleiben²⁾, sich bewegen

¹⁾ Die Versuche scheinen mir freilich nicht völlig einwandfrei zu sein.

²⁾ Kernlose Protoplasten von Konjugaten blieben 6 Wochen am Leben (Klebs 1888).

(Pfeffer 1890, S. 279; Hauptfleisch 1892, S. 215)¹⁾, event. Pseudopodien bilden (Verworn 1892), in den Chlorophyllkörnern am Lichte den Kohlenstoff der Luftkohlenensäure assimilieren (siehe dazu auch Haberlandt 1887, S. 117), Stärke bilden, die gebildete Stärke wieder auflösen und atmen (Klebs 1888, Gerassimoff 1890, S. 548 ff.; Verworn 1892, S. 71; 1904, S. 563 ff.; vgl. auch die Arbeit von Prowazek 1903). Der Kern kann also nicht, wie Loeb (1899) es wollte, das Oxydationsorgan der Zelle sein. Kernlose Plasmastücke bleiben ferner reizbar, führen Reizbewegungen aus, nehmen Nahrung auf und können kleinere Nahrungsballen auch verdauen (Hofer 1890, S. 162 ff.; Verdauung beobachtete nicht Verworn 1892, S. 30). Sie vermögen weiter eventuell zu wachsen²⁾, in Bildung begriffene Zellorgane fertig auszugestalten (Gruber 1886, S. 14 ff.), (bei *Amoeba proteus*) neue pulsierende Vakuolen zu bilden (Gruber 1886, Hofer 1890, S. 171 ff.), schliesslich (bei Amöben) auch das zur Vorwärtsbewegung auf dem Substrate nötige Sekret auszuscheiden.

Dagegen fehlt solchen Plasmabrocken die Fähigkeit sich zu teilen, zu regenerieren und vor allem neue Zellhaut zu bilden (Klebs 1888, gegen-
teilige Behauptungen von Palla 1889, S. 330 ff.; 1890, S. 316 ff. und Acqua 1891, S. 24 wurden von Townsend 1897a widerlegt; vgl. auch Clark 1892³⁾). Wenn man einen Plasmakörper einer Pflanzenzelle plasmoly-
siert, so zieht er sich bekanntlich von der Zellmembran zurück. Nach
einiger Zeit bildet er an seiner Peripherie eine neue Zellwand aus Zellulose,
aber nur dann, wenn sich in dem Plasma ein Kern befindet oder wenn ein
kernfreier Plasmaballen des bei der Plasmolyse oft in mehrere Teile zer-
fallenden Protoplasten mit einem kernhaltigen Teile durch ein, auch noch so
feines und langes Plasmafädchen in Verbindung bleibt (Townsend 1897 a,
S. 487 ff.). Die Zellwandbildung erfolgt auch dann, wenn das kernfreie
Stück durch die Zellmembran mittelst eines Plasmafädchens mit der kern-
haltigen Nachbarzelle verbunden ist. Stets ist lebende Kontinuität zwischen
kernlosem und kernhaltigem Plasma Erfordernis. Berühren sich beide Teile
bloss innig, so kommt es nicht zur Ausbildung einer Zellmembran um den
kernfreien Ballen (Pfeffer 1896 a, S. 508; Townsend 1897 a, S. 495).

Gerassimoff z. B. 1892), desgleichen solche von Moosen (Klebs 1888, S. 555 ff.). Dagegen
gehen kernlose Teilstücke von Siphoneen schnell zugrunde (vergl. z. B. Schmitz 1879,
S. 305; Haberlandt 1887, S. 88). Vergl. auch Townsend 1897, S. 505.

1) Auch isolierte Geisseln und Cilien können noch eine zeitlang weiter schlagen (siehe
Literatur bei Kolkwitz 1897, S. 185 und bei Pütter, A., Die Flimmerbewegung, in den
„Ergebnissen der Physiologie“ 2, 2. Abtlg. 1903. S. 40.

2) So bei *Actinophrys* nach Gruber (1886). Nach Klebs 1888, S. 554 ff. wachsen
kernlose Plasmateile der untersuchten Pflanzenzellen nicht.

3) Die Angaben über das Wachstum von Zellulosemembranen in kernfreien Zellen
(vergl. Gerassimoff z. B. 1892 und Acqua 1891) erscheinen recht wenig begründet. Siehe
dazu auch Haberlandt 1889, S. 190 ff.

Bei lebender Kontinuität durch Plasmafäden konnte Townsend noch bis zu 3,7 mm Entfernung vom Kerne Zellwandbildung beobachten (S. 502)¹⁾. Man könnte meinen, der Einfluss des Kernes auf die Zellhautbildung beruhe darin, dass in dem Kerne die zur Wandbildung nötige Substanz gebildet werde. Davon kann aber keine Rede sein. Die Wandbildung unterbleibt nämlich sowohl in der Nähe wie auch in grösserer Entfernung vom Kerne stets gänzlich, wenn man die lebende Kontinuität zwischen Plasma und Kern erst ganz kurze Zeit vor dem voraussichtlichen Beginne der Zellwandbildung unterbricht. Aus dieser interessanten Tatsache geht hervor, dass es sich bei dem Einflusse des Kernes auf das Zellplasma nicht nur um die Übermittlung materieller Teilchen handeln kann. Es dürften vom Kerne auch gewisse „Bewegungs- und Schwingungszustände“ (Pfeffer 1896 a, S. 508), also Reizleitungsprozesse, ausgehen, die während der Bildung der Zellmembran fortauern müssen. Ihre Unterbrechung hindert die Zellhautbildung.

Diese Überlegungen und Beobachtungen sprechen entschieden gegen eine andere Auffassung, die z. B. Verworn (1892, S. 114) vertritt, wonach die Beziehungen zwischen dem Zellkerne und dem Protoplasma nur in einem Stoffaustausche bestehen sollen. Dass ein solcher Stoffaustausch vorhanden ist, soll damit natürlich keineswegs geleugnet werden; haben doch, um nur auf sichtbare Vorgänge hinzuweisen, histologische Forschungen gelehrt, dass z. B. häufig die Nukleolarsubstanz aus den Kernen in den Plasmakörper übertritt (vgl. z. B. Strasburger 1901, S. 542; v. Derschau 1904, S. 400 ff., hier die weitere Literatur). Dass diese Substanz als Reservekörper bei der Bildung der Zellmembranen oder „kinoplasmatischer“ Differenzierungen verwendet wird, ist aber bisher durch keinerlei Versuche auch nur wahrscheinlich gemacht worden. Neben diesen Stoffwechselbeziehungen werden wir vielmehr nach den bisherigen Beobachtungen wie für den Gesamtorganismus so auch für die Organe der Zelle noch andere Beziehungen, d. h. Reizleitungsvorgänge, anzunehmen haben²⁾, wollen wir in ein Verständnis der Lebensvorgänge eindringen. Lang ist freilich der Weg, der zu diesem Ziele führen wird.

Auf die weiteren Fragen von grösster Bedeutung, ob der Kern der alleinige Träger der Vererbung sei (eine Ansicht, die mir durch keinerlei

1) Haberlandt zeigte (1887), dass vielfach die Lage des Zellkernes in der Nähe der Wachstumsstelle der Membran auf eine Beziehung zu dem Membranwachstume hinweist. Doch hat diese Regel viele Ausnahmen (vergl. die Angaben bei Küster 1903 S. 101. Hier weitere Literatur). Auch zeigen die Beobachtungen von Townsend, dass der Kern selbst in weiter Ferne Membranwachstum auslösen kann.

2) Ob die Reiztransmissionen, die z. B. zwischen dem Zellkern und der Plasmamembran bestehen, auf besonders ausgebildeten Bahnen stattfinden, darüber wissen wir gar nichts. Strasburger (1888, S. 181; 1897, S. 383 ff.), Mies (1899, S. 389 ff.) und Němec (1901 c, S. 146) sind der Meinung, dass vielleicht die Kinoplasmafäden, die oft zwischen Kern und Hautschicht des Plasmas ausgespannt sind, dieser Funktion dienen könnten (vergl. auch Koernicke 1903). Bewiesen ist diese Annahme nicht.

Beobachtungen erwiesen erscheint, siehe z. B. auch Verworn 1892) und in welcher Weise er bei Annahme dieser Hypothese auf das Plasma, dynamisch oder auch durch Ausstossung bestimmter Teilchen, so einwirkt, dass die spezifische Gestaltung durch die Lebenstätigkeit des Plasmas zustandekommt, näher einzugehen, würde den Rahmen dieser Abhandlung überschreiten. Zudem liegen Versuche nicht vor.

Abschnitt III.

Gründe für eine weitere Verbreitung von Reizleitungsvorgängen in der Pflanze.

Wenn man alle die Reizleitungsvorgänge überblickt, über die ich in dieser Abhandlung berichtet habe, so kann, denke ich, kein Zweifel mehr darüber sein, dass Reiztransmissionen im Pflanzenkörper weit verbreitet und in der verschiedensten Weise an der Lenkung des Lebensgetriebes beteiligt sind. Ein solcher Schluss drängt sich einem auch dann auf, wenn man zunächst nur die Leitungsvorgänge der Aussenreize berücksichtigt, die durch Innenreize bedingten Korrelationen aber ausser acht lässt, bei denen es durch Überlegungen wohl wahrscheinlich gemacht, bis jetzt aber durch Versuche nicht exakt bewiesen werden kann, dass sie durch Reiztransmissionen zustande kommen. Ich habe mich bemüht, alle bisher sicher festgestellten Transmissionen aufzuführen, die durch Aussenreize bedingt werden; es wäre aber durchaus falsch, wollte man annehmen, dass mit diesen Fällen die Reizverkettungen im Pflanzenkörper auch nur annäherungsweise erschöpft seien. Im Gegenteile weist gerade die stattliche Schar duktorischer Prozesse, die durch die bisherigen Forschungen ermittelt worden sind, darauf hin, dass es nur ein kleinerer Teil aller Reizleitungsvorgänge in der Pflanze ist, der sich uns bisher bemerkbar gemacht hat.

In der Tat ist nur wenig Nachdenken dazu nötig, um einzusehen, dass bei sehr vielen Lebensvorgängen auch noch andere Reizverkettungen beteiligt sein müssen, die wir vorläufig nur nicht näher präzisieren können. So waren ja die zahlreichen Fälle von Reizleitungsprozessen der Aussenreize eine wesentliche Stütze für die Annahme, dass auch bei vielen durch Innenreize ausgelösten Korrelationen, welche durch Ernährungseinflüsse allein nicht erklärt werden können, Reiztransmissionen von grosser Bedeutung seien. Ferner sind duktorische Vorgänge z. B. nicht nur bei jenen Reizkrümmungen nötig, bei denen die Reaktion an einem dem Reizanlasse nicht ausgesetzten Organteile eintritt, sondern stets auch dann, wenn die Reaktion an der gereizten Stelle selbst erfolgt (vgl. dazu auch Czapek 1898, S. 180, S. 216; Fitting 1903, S. 619). Denn viele Reizanlässe, wie z. B. Berührungssreize, Licht, Feuchtigkeit, Gase, gelöste chemische Körper, fliessendes Wasser, die,

bei ungleicher Verteilung an den verschiedenen Organseiten, Tropismen auslösen, treffen nur die peripherischen Zellen des Organes, während die Reaktionen von sämtlichen Zellen des ganzen Organquerschnittes ausgeführt werden. Zudem sind diese tropistischen Krümmungen vielfach die Folge der Unterschiedsempfindlichkeit, d. h. der Vergleichung der Intensität, mit welcher der Reizanlass an den verschiedenen Organseiten perzipiert wird. Eine solche Vergleichung ist ohne duktorische Prozesse ganz undenkbar. Aber auch dann, wenn jede Zelle des ganzen Organquerschnittes den Reizanlass zu perzipieren vermag, wie es bei der Geoperzeption keineswegs ausgeschlossen ist, können wir der Wechselbeziehungen zwischen den Einzelzellen zum Verständnisse des einheitlichen Zusammenarbeitens aller Zellen bei der Reaktion nicht entraten. Diese Überlegungen gelten übrigens für alle Auslösungsreaktionen. Die Auslösungen werden ohne Annahme der verschiedensten Reiztransmissionen nicht verständlich.

Aber auch von anderen Erwägungen aus dürfen wir annehmen, dass Reizleitungen viel allgemeiner bei den Pflanzen vorkommen und viel zahlreicher sind, als wir heute wissen. Diejenigen Reizleitungsprozesse nämlich, die wir bisher auffinden konnten, sind mit ganz wenigen Ausnahmen solche, die in den Dienst ganz bestimmter, als Anpassungen erworben zu denkender Reaktionen des Pflanzenorganismus gestellt sind, von solchen Anpassungen, die darauf abzielen, die normale Funktionstüchtigkeit des Organismus oder eines seiner Teile beim Wechsel der Aussenbedingungen so schnell, als es für die Pflanze nötig ist, wieder herzustellen, oder von solchen, die der Pflanze sonst zum gedeihlichen Leben erforderlich und dienlich sind. Alle die anderen Reiztransmissionen aber, die mit solchen Anpassungen nicht verkettet sind und auffällige Reaktionen nicht auslösen — und dies ist vielleicht die Mehrzahl! — sehen wir nicht; oder es bedarf doch besonders glücklicher Konstellationen, um auch nur auf einige von ihnen aufmerksam zu werden. So ist es mit den Beeinflussungen mancher Lebensvorgänge durch Wundreiz und so ist es auch mit den duktorischen Vorgängen, die bei den einseitig reaktionsfähigen Ranken nach Reizung der Rankenoberseite die durch Reizung der Unterseite angestrebte haptotropische Reaktion hemmen (Fitting 1902, S. 373 ff.; 1903, S. 553 ff., S. 622 ff.).

Gerade diese Fälle sind von besonderem Interesse, weil sie uns auf ein ganzes Heer von Reizleitungsprozessen hinweisen, die im Pflanzenkörper stattfinden, ohne sich selbst durch die Auslösung direkt sichtbarer Reaktionen zu verraten. In der Tat kann man sehr wohl die Frage aufwerfen, ob nicht jede durch Perzeption eines Reizanlasses ausgelöste Erregung sich im Plasma von der gereizten Stelle durch einen kleineren oder grösseren Teil der Pflanze fortpflanzt. Wo im Pflanzenkörper Reizleitungen in den Dienst von auffälligen Anpassungsreaktionen gestellt wurden, da liesse sich diese Tatsache leichter verstehen mit der Annahme, dass schon bestehende Reiz-

leitungen in besonderer Weise weiter ausgebildet wurden, als mit der Auffassung, dass solche Reiztransmissionen jedesmal erst neu geschaffen werden mussten.

Die Frage, ob nicht jede durch einen Aussenreiz perzipierte lokale Erregung sich durch einen grösseren Teil der Pflanzen fortpflanzt, steht in engstem Zusammenhange mit einer anderen Frage, die ebenso wie jene nur theoretische, aber keine praktische Bedeutung hat, ob nämlich die Perzeptionsfähigkeit bei den Pflanzen in jenen Fällen, wo man eine völlige Trennung der Perzeptionszone und der Reaktionszone glaubte nachweisen zu können, tatsächlich auf die Zellen der sensorischen Zone beschränkt ist. Eine solche völlige Trennung der sensorischen und der motorischen Zone ist ja, wie wir gesehen haben, bisher nur in verhältnismässig wenigen Fällen erwiesen worden. Die Droseratentakeln, die Keimlinge einiger Gräser aus der Gruppe der Paniceen, die Wurzelspitze (nur für ganz wenige Reizanlässe), schliesslich die Blüten einiger Orchideen sind Beispiele dafür. Bei den meisten Reizvorgängen, bei denen Transmissionen von Aussenreizen beteiligt sind, ist dagegen die Reaktionszone auch selbst empfindlich.

Was wir von denjenigen Reizprozessen, bei denen die Perzeptions- und Reaktionszone getrennt sind, wissen, ist ja zunächst weiter nichts, als das, dass zur Einleitung der Reaktion die Transmission eines Impulses von der Perzeptionszone nach der Reaktionszone nötig ist. Aus dieser Tatsache darf aber nicht ohne weiteres der Schluss gezogen werden, dass die Zellen in der Reaktionszone die Fähigkeit nicht besitzen, den Reizanlass zu perzipieren. Es geht aus ihr vielmehr nur soviel hervor, dass die Erregung der Zellen in der motorischen Zone, falls sie den Reiz perzipieren, nicht imstande ist, die Reaktion zu veranlassen. Warum es einer Zuleitung des Impulses von anderer Stelle bedarf, darüber wissen wir freilich nichts.

Es gibt in der Tat einige Tatsachen, die es durchaus nicht unwahrscheinlich machen, dass die Zellen in der Reaktionszone auch bei völliger Trennung der „Perzeptionszone“ und der motorischen Zone den Reiz zu perzipieren vermögen, wenn auch die Perzeption dieser Zellen eine Reaktion nicht nach sich zieht. Ein Indizienbeweis dafür ist zunächst in dem Verhalten der einseitig krümmungsfähigen Ranken gegeben, die man früher für einseitig empfindlich hielt, bis es gelang zu zeigen (Fitting 1902, S. 373 ff.; 1903, S. 553 ff.), dass auch die Zellen auf den bisher als unempfindlich geltenden Seiten eine nicht geringere Kontaktempfindlichkeit als die Unterseite besitzen, obwohl durch die Perzeption auf diesen Seiten eine Kontaktkrümmung nicht ausgelöst werden kann. Aber auch folgende Erwägungen sind einer solchen Annahme günstig. Die meisten Pflanzenteile pflegen neben derjenigen besonders augenfälligen Reaktion gegen einen Reizanlass, für die sich hat nachweisen lassen, dass sie nur durch Zuleitung eines Impulses von der „Perzeptionszone“ eintritt, auch noch andere Reaktionsbefähigungen gegen den-

selben Reizanlass zu besitzen, für die es bisher nicht bewiesen, ja sogar wenig wahrscheinlich ist, dass sie ebenfalls durch eine Transmission des Reizes von der „Perzeptionszone“ ausgelöst werden. So wird z. B., um nur ein Beispiel zu nennen, in belichteten Pflanzenteilen das Wachstum gehemmt, in verdunkelten beschleunigt. Ob bei denjenigen Graskeimlingen aus der Gruppe der Paniceen, bei denen für die phototropische Empfindlichkeit die Perzeptionszone und die Reaktionszone nach den Beobachtungen Rotherts völlig getrennt sind, eine solche Trennung auch für die Beeinflussung der Wachstumsintensität durch den Lichtreiz gilt, scheint doch recht zweifelhaft. Jedenfalls liegen bisher keine Versuche darüber vor, ob das Wachstum im hypokotylen Gliede durch alleinige Beleuchtung oder Verdunkelung der Spitze ebenso beeinflusst wird wie durch Beleuchtung oder Verdunkelung des ganzen Keimlings, und ob Belichtung des Keimlings mit Ausnahme der Spitze einen anderen Erfolg hat als Beleuchtung der Spitze allein. Einige Versuche, die ich in dieser Richtung angestellt habe, sind bisher leider noch nicht entscheidend ausgefallen. Doch werde ich diese Fragen, die wegen ihrer theoretischen Bedeutung nicht ohne Interesse sind, weiter verfolgen, sobald es meine Zeit mir erlaubt. Ferner wäre es nach Analogie mit den Ranken sehr wohl denkbar, dass die phototropische Reaktion, die durch alleinige einseitige Beleuchtung der Keimlingsspitze in dem hypokotylen Gliede eintritt, mit geringerer Intensität als gewöhnlich erfolgt, wenn man das hypokotyle Glied nicht verdunkelt, sondern allseitig mit derselben Lichtintensität beleuchtet, mit der die Spitze einseitig beleuchtet ist. Auch darüber fehlen uns leider die Erfahrungen völlig.

Sollten die angedeuteten Versuche positiven Erfolg haben, so würden sie beweisen, dass auch die Zellen in der Reaktionszone eine Perzeptionsbefähigung für das Licht besitzen. Selbstverständlich läge keinerlei Grund vor, anzunehmen, dass diese Perzeption in anderer Weise erfolge als in der sog. „Perzeptionszone“. Es bliebe alsdann die weitere Frage zu lösen, weshalb für einige, aber nicht für alle Reaktionsbefähigungen gegenüber ein- und demselben Reizanlasse eine Trennung der sensorischen und der motorischen Zone durchgeführt wurde und wie es kommt, dass in diesen Fällen nur die indirekte, aber nicht die direkte Erregung der motorischen Zone eine Reaktion zur Folge hat. Die Notwendigkeit eines von anderer Stelle zugeleiteten Impulses trotz ungeschwächten Perzeptionsvermögens der Reaktionszone wäre jedenfalls ebenso wie die Reaktion selbst als eine Anpassungserscheinung anzusehen. Ich halte einen positiven Ausfall solcher Versuche für sehr wohl möglich, weil ich glauben möchte, dass die Erregbarkeit durch Reize, falls nur die Bedingungen für die Perzeption erfüllt sind, eine der Haupteigenschaften jedes so wenig differenzierten Plasmas ist, wie wir es in den Pflanzenzellen ohne Ausnahme vor uns haben. Stimmt man aber dieser Ansicht zu, so wird man kaum umhin können, auch die Folgerung mit mir

für wahrscheinlich zu halten, dass jede Erregung eines Plasmakörpers nicht auf die Perzeptionszelle beschränkt bleibt, sondern sich in ihm ausbreitet und sich auch über eine grössere oder kleinere Strecke in andere Zellen fortpflanzt, falls nur für lebende Brücken zwischen ihnen gesorgt ist. Diese Folgerung hätte aber, da solche lebende Brücken, wie ich weiter zeigen werde, bei den höheren Pflanzen zwischen allen Zellen bestehen, die Annahme der weitesten Verbreitung von Reiztransmissionen bei den Pflanzen zur Folge, von Reizleitungsvorgängen, die zum Teil sichtbare Reizreaktionen nach sich ziehen, zum Teil aber auch solche nicht auslösen. Vielleicht gelingt es noch einmal, auch die duktorischen Prozesse der letzteren Art durch Auffindung der unsichtbaren Prozesse zu erschliessen, von denen sie begleitet sind und die sie veranlassen.

Es schien mir nicht unzweckmässig, die Frage nach der allgemeinen Verbreitung der Reizleitungen und der Perzeption für Reize bei den Pflanzen hier von z. T. neuen theoretischen Gesichtspunkten aus zu behandeln, da auch in tierphysiologischen Kreisen Stimmen laut geworden sind, die sich ebenfalls für eine Perzeption der Reize, z. B. des Lichtes, ausserhalb der spezifischen Sinnesorgane aussprechen (vgl. z. B. Nagel 1896).

Sollten die theoretischen Betrachtungen, die ich auf den letzten Seiten angestellt habe, in der Folgezeit durch die Erfahrung Bestätigung finden oder nicht —, so genügen doch schon die bisher ermittelten Reizleitungsvorgänge, um die Auffassung fest zu begründen, dass die Organe der Pflanze ebenso wie beim Tier nicht nur in morphologischen Verbande miteinander stehen, sondern auch physiologisch zu einer in sich geschlossenen Lebensinheit vereinigt sind, zu einem einheitlichen Systeme, dessen Getriebe im Ganzen oder in allen oder in vielen seiner Teile durch jede Änderung auch nur an einem einzigen seiner Organe in der verschiedensten Weise gestört und beeinflusst wird. Nur diese Auffassung, die in der Deszendenzlehre ihre festeste Stütze findet, befähigt uns, das Lebensgetriebe der Pflanze in seinem ganzen Umfange zu begreifen. Sie ist heuristisch noch für lange Zeiten eines der wertvollsten Prinzipien der pflanzlichen Reiz- und Entwicklungsphysiologie.

Für jeden einzelnen Reizleitungsvorgang, der bei der Pflanze mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte, ist nun selbstverständlich die wichtige Frage aufzuwerfen, wie er zustande kommt und ob und in welcher Weise lebende Elemente an der Leitung beteiligt sind. Die Tatsachen, die bei den Pflanzen bisher über den Ablauf und über das Wesen der Reizleitungsprozesse ermittelt worden sind, sollen Gegenstand des zweiten Teiles meiner Abhandlung sein.

XII.

Neuere Untersuchungen über die Ursache des Herzschlages.

Von

O. Langendorff, Rostock.

Literatur.

1. Adam, H., Untersuchungen am isolierten, überlebenden Säugetierherzen über den Ursprung der Automatie der Herzbewegung. *Zentralbl. f. Physiol.* 19. 1905. Nr. 2.
2. Albanese, M., Ancora alcune ricerche sul cuore di rana. *Arch. di farmacologia e terapeutica.* Palermo 1896. (S.-A.)
3. Basch, S. v., Herzrhythmik und Herzarhythmie. *Pflügers Archiv* 101, 569. 1904.
4. Benedict, S. R., The role of certain ions in rhythmic heart activity. *Americ. journ. of Physiol.* 12, 192. 1904.
5. Bethe, Allg. Anatomie u. Physiologie des Nervensystems. Leipzig 1903.
6. Boruttau, Vergleichende Untersuchungen über den Chemismus im Herz- und Körpermuskel. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 18, 513. 1894.
7. Brandenburg, E., Die Wirkung des lackfarbenen Blutes auf das isolierte Froschherz. *Pflügers Archiv.* 95, 625. 1903.
8. Brandenburg, K., Über die Eigenschaft des Digitalin, beim Froschherzen die selbständige Erzeugung von Bewegungsreizen an der Grenze von Vorhöfen und Kammer anzuregen. *Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl.-Bd. 1. Hälfte.* S. 213. 1904.
9. Braeunig, K., Über muskulöse Verbindungen zwischen Vorkammer und Kammer bei verschiedenen Wirbeltierherzen. *Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl.-Bd. 1. Hälfte.* S. 1. 1904.
10. Braun, L., Über die Wirkung der Kalisalze auf das Herz und die Gefäße von Säugetieren. *Pflügers Archiv.* 103, 476. 1904.
11. Carlson, A. J., The nervous origin of the heart-beat in *Limulus*, and the nervous nature of coordination or conduction in the heart. *Amer. journ. of physiol.* 12, 67. 1904.
12. — The rhythm produced in the resting heart of molluscs by the stimulation of the cardio-accelerator nerves. *Americ. journ. of physiol.* 12, 55. 1904.
13. — The nature of cardiac inhibition with special reference to the heart of *Limulus*. *Ibid.* 13, 217. 1905.
14. — Further evidence of the nervous origin of the heart-beat in *Limulus*. *Americ. journ. of physiol.* 12, 471. 1905.
15. Deneke, Wiederbelebung des Herzens einer Hingerichteten (Ärztl. Ver. in Hamburg). *Deutsche med. Wochenschrift.* 1905. Nr. 25 und *Münchener med. Wochenschrift.* 1905. Nr. 9.

16. Engelmann, Ph. W., Der Versuch von Stannius, seine Folgen und deren Deutung. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. S. 505. 1903.
17. — Das Herz und seine Tätigkeit im Lichte neuerer Forschung. Festrede. Berlin 1903.
18. — Myogene Theorie und Innervation des Herzens. Die Deutsche Klinik. (S.-A.). Berlin und Wien 1903.
19. Erlanger, J., Vorläufige Mitteilung über die Physiologie des Herzblocks in Säugetieren. Zentralbl. f. Physiol. 19, Nr. 1. 1905.
20. Ewald, W., Ein Beitrag zur Lehre von der Erregungsleitung zwischen Vorhof und Ventrikel des Froschherzens. Pflügers Archiv. 91, 21. 1902.
21. Fredericq, L., Sur les pulsations de la veine cave supérieure et des oreillettes du coeur chez le chien. (Comm. prélimin.). Bullet. Acad. de Belgique. p. 126. 1901.
22. Friedenthal, H., Über die Entfernung der extrakardialen Herznerven bei Säugetieren. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. S. 135. 1902.
23. — Beitrag zur Frage nach den Beziehungen des Nervensystems zum Automatismus des Herzens. Zentralbl. f. Physiol. H. 21. Januar 1902.
24. Gross, E., Die Bedeutung der Salze der Ringerschen Lösung für das isolierte Säugetierherz. Pflügers Arch. 99, 264. 1903.
25. d'Halluin, M., La reviviscence du coeur: Nécessité des sels de chaux pour le fonctionnement du myocarde. C. r. Soc. Biol. 57, 66. 1904.
26. Hering, H. E., Über die Wirksamkeit der Nerven auf das durch Ringersche Lösung sofort oder mehrere Stunden nach dem Tode wiederbelebte Säugetierherz.
27. — Sind zwischen dem extrakardialen Teil der zentrifugalen Herznerven und der Herzmuskulatur Ganglienzellen eingeschaltet? Pflügers Arch. 99, 245 u. 253.
28. — Bemerkungen zu H. Friedenthals: „Beitrag zur Frage nach den Beziehungen des Nervensystems etc.“ Col. f. Physiol. 15, Nr. 23. 1902.
29. — Über die Wirksamkeit des Accelerans auf die von den Vorhöfen abgetrennten Kammern isolierter Säugetierherzen. Zentralbl. f. Physiol. 17, 1. 1903.
30. — Einiges über die Ursprungsreize des Säugetierherzens und ihre Beziehung zum Accelerans. Zentralbl. f. Physiol. 19, Nr. 5. 1905.
31. — Über die Erregungsleitung zwischen Vorkammer und Kammer des Säugetierherzens. Pflügers Arch. 107, 97. 1905.
32. — Neuere Untersuchungen über die Herztätigkeit. Prager med. Wochenschr. 30, Nr. 14. 1905.
33. — Nachweis der Automatie der mit den Vorhöfen oder Vorhofaresten in Verbindung stehenden Kammern bzw. Verbindungsfasern des Säugetierherzens durch Auslösung ventrikulärer Extrasystolen. Pflügers Archiv. 107, 108. 1905.
34. — Der Accelerans cordis beschleunigt die unabhängig von den Vorhöfen schlagenden Kammern des Säugetierherzens. Pflügers Archiv. 107, 125. 1905.
35. — Nachweis, dass das Hissche Übergangsbündel Vorhof und Kammer des Säugetierherzens funktionell verbindet. Pflügers Archiv. 108, 267. 1905.
36. His, W. jun., Arbeiten a. d. med. Klinik in Leipzig. 1893.
37. — Wiener med. Blätter. 1894. Nr. 44.
38. — Zentralbl. f. Physiol. 9, 469. 1895.
39. — Arch. f. klin. Med. 64, 329. 1899. (36.—39. zumeist zitiert nach H. E. Hering, Pflügers Archiv. 108, 268.)
40. Hoff, J., Einige Versuche über die Anwendung kalkhaltiger Salzlösungen zur Infusion. Inaug.-Diss. Rostock. 1904.
41. Hofmann, F. B., Das intrakardiale Nervensystem des Frosches. Archiv f. Anat. (und Physiol.). S. 54. 1902.
42. — Zur Anatomie und Physiologie des intrakardialen Nervensystems. Karlsbader Naturforscher-Versammlung. (S.-A.) 1902.
43. — Die neurogene und myogene Theorie der Herztätigkeit und die Funktion der inneren Herznerven. Schmidts Jahrb. d. prakt. Med. 281, 113. 1904.
- 43a. — Allgemeine Physiologie des Herzens in Nagels Handb. d. Physiol. 1, 1. 1905.

44. Humblet, Le faisceau inter-auriculo-ventriculaire constitue le lien physiologique entre les oreillettes et les ventricules du coeur du chien. Arch. intern. d. Physiol. T. I. p. 278. 1904.
45. Hunter, G. W. jr., Notes on the heart action of *Molgula manhattensis* (Verrill). Americ. Journ. of Physiol. Vol. X, pag. 1. 1903; Anat. Anz. 21, 241. 1902; Science. 17, Nr. 424. 1903.
46. Jensen, P., Über den Glykogenstoffwechsel des Herzens. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 35. 514. 1902.
47. — Weitere Untersuchungen über das Herzglykogen. Ibid. S. 525. 1902.
48. Kolisch, R., Bemerkungen zu J. Müllers Studien über die Quelle der Muskelkraft. Zentralbl. f. Physiol. 17, 754. 1904.
49. Kuliabko, A., Studien über die Wiederbelebung des Herzens. Pflügers Archiv. 90, 461. 1902.
50. — Neue Versuche über die Wiederbelebung des Herzens. Zentralbl. f. Physiol. 16, 330. 1902.
51. — Weitere Studien über die Wiederbelebung des Herzens. Wiederbelebung des menschlichen Herzens. Pflügers Archiv. 97, 539. 1903.
52. Langendorff, O., Über die angebliche Unfähigkeit des lackfarbenen Blutes, den Herzmuskel zu ernähren. Pflügers Archiv. 98, 286. 1903.
53. — Zur Ernährung des Herzmuskels. Sitzungs-Berichte der Naturf.-Ges. Rostock. Nr. 7. 1902.
54. — Die Kaliwirkung lackfarben gemachten Blutes. Pflügers Archiv. 90, 30. 1903.
55. — und Hueck, W., Die Wirkung des Kalziums auf das Herz. Ebenda. 96, 473. 1903.
56. Lingle, P. J., The importance of sodium chloride in heart activity. American Journ. of physiol. 8, 75. 1902.
57. Locke, F. S., The action of dextrose on the isolated mammalian heart. Proc. Physiol. Soc. 1904, Journ. of Physiol. 31.
58. —, und Rosenbaum, O., The effect of certain sugars on the isolated mammalian heart ibid.
59. — — The disappearance of dextrose when perfused through the isolated mammalian heart. Proceed. Physiol. Soc. 1904. Journ. of Physiol. 31.
60. Loeb, J., Ist die erregende und hemmende Wirkung der Ionen eine Funktion ihrer elektrischen Ladung? Pflügers Archiv. 91, 248. 1902.
61. Lohmann, A., Zur Automatie der Brückenfasern und der Ventrikel des Herzens. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1904.
62. — Zur Automatie der Brückenfasern des Herzens. II. Mitt. Ibid. Suppl. 1904.
63. Magnus, R., Die Tätigkeit des überlebenden Säugetierherzens bei Durchströmung mit Gasen. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 47, 200. 1902.
64. — Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. Pflügers Archiv. 102, 123. u. 349. 1904; 103, 515 u. 525. 1904; 103, 1. 1905.
65. Martin, E. G., An experimental study of the rhythmic activity of isolated strips of the heart-muscle. Americ. journ. of physiol. 11, 103. 1904.
66. — The inhibitory influence of potassium chloride on the heart, and the effect of variations of temperature upon this inhibition and upon vagus inhibition. Americ. journ. of physiol. 11, 370. 1904.
67. Müller, J., Studien über die Quelle der Muskelkraft. I. Über den Zuckerverbrauch bei der Muskelarbeit. Zeitschr. f. allg. Physiol. 3, 282. 1903 und Sitz.-Ber. d. Naturf.-Ges. Rostock. Nr. 1. 1903.
68. Retzer, R., Über die muskulöse Verbindung zwischen Vorhof und Ventrikel des Säugetierherzens. Archiv f. Anat. (u. Physiol.). S. 1. 1904.
69. Straub, W., Fortgesetzte Untersuchungen am Aplysienherzen (Dynamik, Kreislauf und dessen Innervation). Pflügers Archiv. 103, 429. 1904.
70. Tawara, Sunao, Die Topographie und Histologie der Brückenfasern. Ein Beitrag zur Lehre von der Bedeutung der Purkinjeschen Fäden. Zentralbl. f. Physiol. 19. Nr. 8. 1905.

71. Velich, A., Kritische und experimentelle Studien über die Wiederbelebung von tierischen und menschlichen Leichen entnommenen Herzen. Münch. med. Wochenschr. 50. Jahrg. Nr. 33. S. 1421. 1903.
 72. Winterstein, H., Über die Sauerstoffatmung des isolierten Säugetierherzens. Zeitschr. f. allg. Physiol. 4, 333. 1904.
 73. Zoethout, W. D., The effects of potassium and calcium ions on striated muscle. Americ. Journ. of Physiol. 7, 199. 1902.
-

In sehr mannigfaltiger Weise kann die Frage nach der Ursache des Herzschlages erörtert und zu beantworten versucht werden. Wie wir sie aber auch angreifen mögen, darüber wird man sich klar sein müssen, dass wie bei allen Naturerscheinungen und im besonderen bei allen Lebenserscheinungen dasjenige, was die kausale Forschung anstrebt, in Wahrheit nur eine möglichst genaue und vielseitige Kenntniss der Bedingungen sein kann, von denen jene abhängen.

Am Anfange aller Erörterungen wird die Untersuchung darüber stehen, ob die Quelle der Herztätigkeit im Herzen selbst oder ausserhalb desselben zu suchen ist. Auf den ersten Blick scheint diese Frage längst einwandfrei beantwortet zu sein. Denn wenn wir ein aus dem Verbande mit dem übrigen Organismus gelöstes Herz stunden- und tagelang arbeiten sehen, so ist klar, dass weder das Zentralnervensystem noch irgend ein anderer extrakardialer Einfluss die Tätigkeit des Herzens bedingen kann, dass es vielmehr in sich selbst den dazu notwendigen Antrieb birgt. Bei näherem Zusehen aber erkannte man, dass der isolierte Herzmuskel (besonders der des Warmblüters) nur dann kräftig und andauernd schlägt, wenn man durch ihn Blut oder Serum oder eine die wesentlichsten Aschenbestandteile des Serums enthaltende Salzlösung hindurch leitet, wenn man für ausreichende Sauerstoffzufuhr sorgt und wenn die Speisungsflüssigkeit eine angemessene, nicht zu niedrige Temperatur besitzt. Man musste daher fragen, ob nicht etwa diese Förderungsmittel des Herzschlages oder einzelne unter ihnen mehr als dieses sind, ob sie nicht vielleicht selber den eigentlichen Herzreiz bilden oder enthalten. Steht das mit sauerstofflosem Blute gespeiste Herz nicht etwa deshalb still, weil der Sauerstoff des Blutes den normalen Herzmuskelreiz abgibt oder müssen gerade Blut oder bestimmte Salzlösungen zur Speisung verwendet werden, weil sie Verbindungen oder Ionen enthalten, durch die das Myokard erregt wird? Ist das ausgeschnittene und keiner Speisung unterworfen Herz nicht vielleicht nur deshalb noch eine kurze Zeit tätig, weil in ihm noch Blutreste enthalten sind? Eine weitere und vertieftere Forschung wird daher prüfen müssen, welchen relativen Wert die einzelnen mineralischen und organischen Bestandteile des Blutes, welchen sein Sauerstoff und seine Temperatur besitzen; sie wird zu untersuchen

haben, ob diese Bedingungen des Herzschlages in Wahrheit unerlässlich sind, ob das Herz nicht auch ohne ihre Mitwirkung und unter anderen Bedingungen zu pulsieren vermag, ob schliesslich nicht doch vielleicht Tatsachen und Überlegungen dazu drängen, die eigenen Dissimilationsprodukte des Herzens als autochthone Erregungsquelle in Anspruch zu nehmen.

Trotz aller auf die Beantwortung dieser Fragen gerichteten Bemühungen sehen wir in diesen Dingen noch nicht klar; der Vermutung und der Hypothese ist noch ein weiter Spielraum gegeben. Aber unabhängig davon kann eine andere Frage untersucht werden, die freilich von einer dereinstigen Theorie der Herztätigkeit in sehr nahe Beziehung zu der nach der Natur der Herzreize gesetzt werden wird, nämlich die Frage nach den der Erzeugung und Fortleitung jener Reize dienenden Elementen. Ist der Herzschlag myogenen oder neurogenen Ursprungs? Entstehen die Herzreize in der Herzmuskelfaser selbst oder in den eingestreuten Ganglienzellen oder in dem die Herzmuskelfasern umspinnenden Nervenetz? Und daran schliesst sich weiter die Erörterung darüber, ob ein örtlich bestimmter Teil des Herzens und welcher die Angriffsstelle des Reizes und den Ausgangspunkt der Herztätigkeit bildet. Nach diesen Richtungen hat sich die Herzforschung der letzten Jahre bewegt. Andere mit den angeführten in Zusammenhang stehende Aufgaben ergaben sich dabei von selbst.

Aus der grossen Fülle von experimentellen Arbeiten, die seit der im ersten Jahrgang dieser Ergebnisse veröffentlichten Übersicht erschienen sind, beabsichtige ich hier nur solche zu besprechen, die sich auf einige ausgewählte Kapitel der Herzphysiologie beziehen. Andere nicht minder wichtige und förderliche sollen bei späterer Gelegenheit berücksichtigt werden. Nur der Anführung bedürfen die trefflichen zusammenfassenden Abhandlungen, mit denen Engelmann (17, 18) und Hofmann (42a) die Literatur der Herzmuskelphysiologie bereichert haben, ersterer, indem er die durch seine eigenen Untersuchungen so wesentlich gestützte myogene Theorie der Herztätigkeit ausführlich entwickelt, während Hofmann eine dem Charakter des Handbuches der Physiologie entsprechende, alle neueren Arbeiten über den Herzmuskel berücksichtigende Darstellung gibt, die überall die Kritik des mitbeteiligten Forschers erkennen lässt.

Es liegt für mich nahe, besonders auch diejenigen Untersuchungen zu behandeln, die am ausgeschnittenen und durch künstliche Speisung lebendig erhaltenen oder wiederbelebten Warmblüterherzen angestellt worden sind. Dabei muss ich freilich von den zum Teil sehr wertvollen, im pharmakologischen und toxikologischen Interesse ausgeführten Arbeiten, für die jene Methode sich als besonders fruchtbringend erwiesen hat und noch fernerhin erweisen dürfte, für dieses Mal absehen.

Die Wiederbelebung des toten Herzens.

Bei diesen Untersuchungen hat das Warmblüterherz eine ausserordentliche Lebensfähigkeit bewiesen. Schon früher sind in dieser Richtung angestellte Versuche von Kuliabko (49) mitgeteilt worden. Er hat sie neuerdings (50, 51) erheblich erweitert. Er vermochte Herzen von getöteten oder gestorbenen Tieren, wenn sie im Eisschrank aufbewahrt worden waren, noch 3 bis 4 Tage nach dem Tode durch Durchspülung ihres Koronarsystems mit sauerstoffhaltiger Ringerlösung (nach Locke) wieder zum Schlagen zu bringen; und selbst noch später gelang es, wenigstens an den Herzohren oder an den Hohlvenen wieder Pulsationen zu erzielen; sogar 7 Tage nach dem Tode flimmerten die Vorhöfe bei der Durchspülung.

Auch an den Herzen von Kindern, die an Krankheiten gestorben waren, gelang die Wiederbelebung; von 10 solchen Herzen zeigten nur 3 keinerlei Restitution, während bei den anderen wenigstens Pulsation der Atrikeln oder der Vorhöfe erzielt wurde und in einem Falle, bei einem an Pneumonie gestorbenen Knaben, noch 20 Stunden p. m. die Wiederbelebung des Herzens in allen seinen Teilen gelang. Freilich gibt Kuliabko zu, dass die Ausbildung der Totenstarre des Herzens der Wiederkehr des Herzschlages hinderlich ist. Bei ausgesprochener Starre der Ventrikel gelang ihm die Restitution der Tätigkeit selbst nur der Vorhöfe höchst selten. Aber doch will er, indem er an die Versuche von Heubel am starren Froschherzen und die von Mangold an Skelettmuskeln verweist, die Leichenstarre nicht für ein absolutes Hindernis für die Wiederbelebung des automatischen Herzschlages halten.

Nach meinen gelegentlichen Erfahrungen kann ich nur sagen, dass mir die Wiederbelebung eines völlig starr gewordenen Warmblüterherzens niemals geglückt ist.

Auch Velich (71) hat Säugetierherzen, die ausgeschnitten in Schnee oder eiskalter Kochsalzlösung aufbewahrt worden waren, nach längerer Zeit (z. B. 24 Stunden) durch Durchströmung mit Ringerflüssigkeit wieder belebt. Besonders bemerkenswert sind aber die von Hering (26, 27) mitgeteilten Beobachtungen, die sich auf die Herzen von Kaninchen, Katzen, Hunden und Affen beziehen. Bei einem tot im Laboratorium aufgefundenen Affen gelang die erste Wiederbelebung des im Tiere belassenen Herzens $4\frac{1}{2}$ Stunden nachher. Dann wurde das Tier so stark abgekühlt, dass es hart gefror; am nächsten Tage, 28 Stunden 32 Minuten nach der Auffindung gelang es, das ganze Herz aufs neue wiederzubeleben. Die Wiederherstellung der Funktion gelang noch einmal nach neuerlicher Frostwirkung, nach $53\frac{3}{4}$ Stunden.

Nachdem einmal die Wiederherstellung der Tätigkeit des anscheinend toten, schlaglosen Warmblüterherzens geglückt und nachdem gezeigt war, dass unter günstigen Verhältnissen die Wiederbelebung selbst mehrere

Stunden oder sogar Tage nach dem Tode gelingen kann, war kaum daran zu zweifeln, dass es unter ähnlichen Umständen auch am Menschenherzen glücken müsse, die erloschene Tätigkeit zurückzurufen. Bei Gelegenheit einer Hinrichtung hat Deneke (15) (in Gemeinschaft mit Adam) den Beweis dafür geliefert, nachdem, wie erwähnt, schon Kuliabko gezeigt hatte, dass am Herzen von Kindern, die an Krankheiten gestorben sind, die Wiederbelebung möglich ist.

Die Delinquentin war 43 Jahre alt. Bereits 13 Minuten nach der Exekution konnte das Herz herausgenommen und die Durchspülung begonnen werden. Als Speisungsflüssigkeit diente anfangs O-haltige und mit Glykose versetzte Ringerlösung, später das zu gleichen Teilen mit Ringergemisch versetzte defibrinierte Blut der Hingerichteten selbst. Unter diesem Regime pulsierte das Herz sehr kräftig und regelmässig. Die Zusammenziehungen wurden vermittelt eines in die linke Kammer eingebrachten Registrierballons (Gottlieb und Magnus u. a.) graphisch verzeichnet. Vermehrung des Blutzuflusses und der in der Anschlusskanüle gemessenen Bluttemperatur steigerten die Schlagzahl des Herzens; bei $38,6^{\circ}$ betrug sie 83 p. min. Nach zwei Stunden trat Flimmern auf, das durch Abstellen des Zuflusses wieder beseitigt wurde. Erst etwa drei Stunden nach dem Tode blieb das Herz, vielleicht durch vorgenommene Vergiftungsversuche mit Digitoxin geschädigt, stehen.

Auch Hering (35) hat neuerdings mitgeteilt, dass es ihm gelungen sei, das Herz eines 35 Jahre alten Mannes 11 Stunden nach dem Tode durch Speisung mit Ringerscher Flüssigkeit wieder zu beleben und drei Stunden lang zu Untersuchungen zu benützen. Sehr beachtenswert, aber für den Physiologen nicht unerwartet, ist die Angabe Herings, dass er an diesem Herzen keine einzige Beobachtung gemacht habe, die ihm nicht schon vom Experiment an Säugetierherzen bekannt gewesen wäre. Ähnlich äussert sich Deneke. Möchten sich das alle diejenigen gesagt sein lassen, die der experimentierenden Physiologie einen Vorwurf daraus machen, dass sie zu ihren Untersuchungen so oft den Tierversuch herbeizieht und die nicht zugeben wollen, dass die dabei gewonnenen Ergebnisse auch für den Menschen Gültigkeit haben!

Chemische Bedingungen der Herztätigkeit. Stoffwechsel des Herzmuskels.

Um das Sauerstoffbedürfnis des Warmblüterherzens zu studieren, hat Winterstein (72) die Kranzgefässe des ausgeschnittenen Herzens vom Kaninchen, seltener von Katzen, abwechselnd mit O-haltiger und mit O-freier, aber N-haltiger Ringerlösung durchspült. Die von mir und meinen Schülern festgestellte Tatsache, dass das Säugetierherz zu seiner Tätigkeit der Zufuhr von Sauerstoff bedarf und ohne diesen in kurzer Zeit erstickt, liess sich auch durch dieses Verfahren dartun. Bei Wiederherstellung

der O-Speisung konnte sich das erstickte Herz wieder erholen und ein und dasselbe Herz konnte man wiederholt ersticken und wiederbeleben, wobei allerdings die bis zum Eintritt des Stillstandes vergehende Zeit immer kürzer wurde. Die Erwartung, dass die Geschwindigkeit der Erstickung sich in hohem Masse von der Temperatur abhängig erweisen würde, fand Winterstein nicht bestätigt, da das der O-Zufuhr beraubte Herz bei Zimmertemperatur ebenso schnell oder eher noch etwas schneller versagte, als bei Körperwärme. Auch die Voraussetzung, dass im abgekühlten Herzen eine grössere Sauerstoffspeicherung stattfinden möchte, die das Herz zur Ertragung einer längeren O-Karenz befähigte, ergab sich als nicht zutreffend. Bei sehr hoher Temperatur der Speisungsflüssigkeit ($40-42^{\circ}\text{C}$) zeigte sich allerdings die Erstickungszeit bedeutend verkürzt; doch meint Winterstein den Grund dafür in der durch die Temperatursteigerung bedingten Erhöhung der Herzarbeit und der dieser entsprechenden Zunahme der Sauerstoffzehrung sehen zu müssen, wie er denn überhaupt die Erstickung hauptsächlich auf den durch die Arbeitsleistung bedingten Sauerstoffverbrauch zurückzuführen sucht.

Es kann indessen als erwiesen angesehen werden, dass der Erscheinungskomplex, den man gewöhnlich als Erstickung bezeichnet, nicht nur auf einer mangelhaften Zufuhr oder gänzlichen Aufhebung der O-Zufuhr beruht, sondern zugleich auch auf der ungenügenden oder gänzlich stockenden Fortbeförderung der Kohlensäure. Diese Auffassung findet eine sehr hübsche Illustration in den Versuchen von Magnus (63), der das Koronarsystem des ausgeschnittenen Säugetierherzens mit Gasen durchspült hat. Da er bei Durchleitung von Sauerstoff die rhythmische Tätigkeit über eine Stunde fortauern sah, muss geschlossen werden, dass für eine gewisse Zeit das Herz jeder Nährlösung entraten kann, wenn nur für ausreichende Atmung Sorge getragen ist. Dass aber bei ausreichender Entfernung der flüchtigen Stoffwechselprodukte sogar die O-Zufuhr vorübergehend eingestellt werden kann, ohne dass das Herz seine Tätigkeit einzustellen braucht, beweist ein anderer Versuch desselben Forschers, in welchem selbst die Durchleitung von Wasserstoff die Herzaktion unterhielt. Beim Durchleiten von Kohlensäure geriet das Herz ins Flimmern und stand bald still; doch liess sich der Stillstand durch rechtzeitige Durchblutung wieder beseitigen.

Diese Beobachtungen von Magnus erinnern in gewisser Beziehung an Experimente am Froschherzen, die von Albanese (2) vor etwa 10 Jahren mitgeteilt worden sind. Dieser Forscher hatte sich einen dem Williamsschen nachgebildeten Apparat ausgesonnen, an dem das Herz, ohne allen flüssigen Inhalt, unter erhöhtem, aber regulierbarem Drucke mit Luft gefüllt wurde und, indem es diesen seinen Inhalt bei jeder Zusammenziehung entleerte und immer wieder diastolisch sich füllte, mehrere Stunden lang zu arbeiten fortfahren konnte.

Zur künstlichen Ernährung des isolierten Herzens soll nach dem Bericht mehrerer Forscher lackfarbenes Blut, d. h. Blut, in welchem die roten Blutkörperchen zerstört sind und der Blutfarbstoff in Lösung gegangen ist, ungeeignet sein. Die Angaben (Kronecker und Mc Guire, Heffter, Göthlin) beziehen sich auf das Froschherz. Auf meine Veranlassung hat vor einigen Jahren Rusch auch am ausgeschnittenen, nach meinem Verfahren überlebend erhaltenen Warmblüterherzen den Einfluss der Cytolyse¹⁾ geprüft. Die damals gemachten Erfahrungen (Pflügers Archiv Bd. 73, S. 539) standen nicht im Einklang mit dem, was nach den Froschherzbeobachtungen erwartet werden musste; die Versuche litten aber an technischen Mängeln und es erschien mir deshalb angezeigt, sie unter Vermeidung gewisser Fehlerquellen zu wiederholen (52, 53).

Die neuen Beobachtungen habe ich zunächst am Katzenherzen angestellt, das ich mit cytolytischem Katzenblut speiste. Letzteres wurde so hergestellt, dass das frische geschlagene Blut mit der gleichen Menge destillierten Wassers vermischt und bis zur Auflösung der roten Blutkörperchen stehen gelassen wurde. Dann stellte ich durch Zusatz der nötigen Menge einer stärkeren Kochsalzlösung die Isotonie wieder her und zentrifugierte die ausgelaugten Stromata ab. Letzteres war durchaus notwendig, um Gefässverstopfungen durch die klebrigen und leicht sich zusammenballenden Blutkörperchenreste zu vermeiden.

Die mit solchem Blut angestellten Speisungsversuche hatten das Ergebnis, dass die stundenlange Aufrechterhaltung einer kräftigen Herztätigkeit in allen Fällen gelang. Allerdings waren die Pulse schwächer als bei Speisung mit normalem, ebenso stark verdünntem Blute; Zusatz einer kleinen Menge eines Kalziumsalzes (CaCl_2) kräftigte sie ersichtlich.

Diese am Katzenherzen erhaltenen Ergebnisse stehen also im Gegensatz zu den bisherigen Beobachtungen am Herzen des Frosches. Weitere Versuche lehrten indessen, dass das mit cytolytischem Kaninchenblut gespeiste Kaninchenherz sich wie das Froschherz verhält, d. h. seine Schläge sehr bald einstellt, während hinwiederum das Herz des Hundes mit lackfarbenem Hundeblut längere Zeit schlägt. Um die Ursache dieses widersprechenden Verhaltens aufzuklären, schienen mir erneute Untersuchungen am Froschherzen notwendig zu sein. Solche sind auf meine Veranlassung von E. Brandenburg (7) angestellt und unter Benutzung des Blutes einer grösseren Reihe von verschiedenen Säugetieren durchgeführt worden. Der Gedanke, der uns dabei leitete, war folgender: Überblickt man die Reihe von ver-

¹⁾ Dem Referenten scheint dieses Wort und die Bezeichnung „cytolytisches Blut“ dem auszudrückenden Begriff besser zu entsprechen, als das doch nur vom optischen Verhalten hergenommene Wort „lackfarben“.

gleichenden Blutanalysen, die Abderhalden im Bungeschen Laboratorium ausgeführt hat, so fällt auf, dass die Zusammensetzung der roten Blutkörperchen verschiedener Blutarten besonders in einer Beziehung einen grossen Unterschied aufweist. Sie differieren nämlich in ganz auffallender Weise in bezug auf den Kaligehalt.

Die folgende Tabelle habe ich nach den Abderhaldenschen Analysen zusammengestellt; die Angaben, die das Menschenblut betreffen, sind nach den Analysen von C. Schmidt berechnet.

An K ₂ O enthalten: 1000 g Blut		1000 g Blutkörperchen	1000 g Serum	Die in 1000 g Blut vorhan- denen roten Blut- körperchen
Rind	0,407 g	0,722 g	0,255 g	
Stier	0,407 „	0,696 „	0,262 „	
Schaf I	0,405 „	0,744 „	0,256 „	
Schaf II	0,408 „	0,789 „	0,254 „	
Ziege	0,896 „	0,679 „	0,246 „	
Pferd I	2,738 „	4,939 „	0,263 „	
Pferd II	1,475 „	3,826 „	0,254 „	
Schwein	2,309 „	4,157 „	0,270 „	2,157 g
Kaninchen	2,108 „	5,229 „	0,259 „	1,946 „
Hund I	0,251 „	0,289 „	0,226 „	0,118 „
Hund II	0,258 „	0,257 „	0,259 „	0,114 „
Katze	0,260 „	0,258 „	0,262 „	0,112 „
Mensch I	2,095 „	3,723 „		1,818 „
Mensch II	1,943 „	4,294 „		1,702 „

Ein Blick auf diese Tabelle lehrt, dass von den oben angeführten Blutarten das der Katze und des Hundes nur wenig, das des Kaninchens dagegen viel K₂O in seinen roten Blutkörperchen enthält. Löst man die roten Blutkörperchen auf, so geht ihr gesamtes Kali in Lösung, denn die Stromata enthalten nichts mehr davon. Während aber dabei der Kaligehalt von 100 g Katzenblut nur um 0,0112 g zunimmt, wächst der des Kaninchenblutes infolge der Cytolyse um 0,1945 g. Das cytolytische Blut vom Kaninchen enthält somit, da der Kaligehalt des Serums bei den verschiedensten Blutarten nur unbedeutend variiert, sehr viel mehr K₂O, als das der Katze. Kaninchenblut muss durch die Auflösung seiner Blutkörperchen geradezu giftig werden, während das bei Katzenblut nicht der Fall ist. Eigene Versuche haben uns gezeigt, dass in der Tat normales Kaninchenblut, dem man soviel Kalisalz zusetzt, als durch Zerstörung seiner Blutkörperchen frei werden würde, gerade so schädlich für das Herz wird, wie wenn man es lackfarben gemacht hätte.

Hier haben nun die Froschherzversuche von Brandenburg eingesetzt. Er prüfte die verschiedenen Blutarten der Reihe nach durch; das Blut wurde jedesmal mit dem dreifachen Volumen destillierten Wassers lackfarben gemacht, durch Zusatz von Na Cl die Isotonie wieder hergestellt, dann zentrifugiert. Zur Prüfung dienten Herzen von *Rana esculenta*, die am Williamsschen oder Kroneckerschen Froschherzmanometer arbeiteten.

Das Ergebnis dieser Versuche entsprach vollständig unseren Voraussetzungen. An der Hand der umstehenden Tabelle konnten geradezu die zu erwartenden Wirkungen vorausgesagt werden.

Als absolut schädlich erwiesen sich cytolytisches Blut von Kaninchen, Meerschweinchen, Pferd, Schwein und Mensch: das Froschherz stand hier entweder sofort oder nach kurzer Frist still; der Stillstand trat oft nach vorausgehenden peristaltischen Kontraktionen ein und war ein diastolischer. Beim Blute vom Kalb, Schaf und Ziege zeigte sich die Herzenergie und seine Arbeitsleistung stark vermindert, die Diastolen waren verlängert. Schliesslich versagte auch hier das Herz, wenn auch später als bei den vorher erwähnten Blutarten. Als ganz unschädlich erwies sich dagegen das cytolytische Blut der Katze und des Hundes. Das Herz konnte bei solcher Speisung 5–6 Stunden lang mit unveränderter Stärke schlagen und dieselbe Arbeit leisten, wie bei Speisung mit dem ebenso stark verdünnten, aber im Besitze seiner unversehrten Blutkörperchen gebliebenen Blut derselben Tiere.

Wiederholt wurde im Einklang mit den Angaben von Göthlin festgestellt, dass Hinzufügung von Ca Cl_2 zu giftigem, lackfarbenen Blut dessen Schädlichkeit beseitigte — eine Erscheinung, die jetzt ohne weiteres ihre Erklärung findet in dem zuerst von Ringer hervorgehobenen Antagonismus, in dem die Kalziumsalze zu den Kalisalzen in bezug auf ihre Herzwirkung stehen.

Die roten Blutkörperchen vieler Tiere und besonders auch die der Menschen enthalten also nicht unbedeutende Mengen eines Herzgiftes. Dasselbe kann dank der einseitigen Impermeabilität der roten Blutkörperchen keine schädlichen Wirkungen entfalten, solange diese unversehrt sind, muss aber zur Geltung kommen, sobald die Blutkörperchen aufgelöst werden¹⁾.

Es muss übrigens hier bemerkt werden, dass, wie mir erst später bekannt wurde (54), bereits Kronecker gelegentlich den Gedanken geäußert hat, dass das lackfarbene Blut seine Giftigkeit den in Lösung gegangenen Kalisalzen verdanke. (Deutsche med. Wochenschr. 1882, Nr. 19).

Die Notwendigkeit der Kalksalze für die Unterhaltung des Herzschlages und ihre Bedeutung für die Kontraktionsstärke des Herzmuskels

¹⁾ Der vorstehende Abschnitt ist mit geringen Änderungen den Sitzungsberichten der naturforschenden Gesellschaft in Rostock entnommen (53).

geht aus Versuchen hervor, die ich in Gemeinschaft mit Hueck (55) mitgeteilt habe. Danach verfällt das mit der sonst richtig zusammengesetzten, aber kalkfreien Ringerlösung gespeiste Froschherz in kurzer Zeit in Stillstand, kann aber durch Hinzufügung von etwas Ca Cl_2 wiederbelebt werden; je geringer der Kalkgehalt einer Ringerlösung ist, desto schwächer, je stärker er ist, desto kräftiger schlägt das Herz; doch darf die Kalkmenge eine gewisse Grenze nicht überschreiten, weil sonst kardiotonische Zustände eintreten. Auch am künstlich durchbluteten ausgeschnittenen Warmblüterherzen konnten wir durch Hinzufügung von Ca Cl_2 zur Spülflüssigkeit (defibriniertes Blut + 0.8prozentiger Na Cl -Lösung zu gleichen Teilen) die Energie der Herzschläge erheblich verstärken und beim lebenden Tier durfte auf eine günstige Wirkung der Kalksalze aus der auf Einspritzung kleiner Ca Cl_2 -Mengen folgenden Blutdrucksteigerung geschlossen werden.

Ich habe immer den Standpunkt vertreten, dass, wenn das Vorhandensein von Ca -Ionen zur Unterhaltung des Herzschlages notwendig ist, daraus nur der Schluss gezogen werden kann, dass dadurch eine der Bedingungen erfüllt wird, von denen die Tätigkeit des Herzens abhängt, wobei vorderhand unentschieden bleiben muss, ob die Anwesenheit von Kalzium Bedingung für die Kontraktilität des Herzmuskels oder für seine Rhythmizität oder für die Entwicklung der automatischen Reize ist.

Die Auffassung E. H. Herings (bez. seines Schülers Gross) steht damit in erfreulicher Übereinstimmung. Viel weiter geht aber die Folgerung derjenigen Forscher, die in den Kalzium-Ionen den inneren Herzreiz selbst erblicken. Der Hauptvertreter dieser Anschauung ist zurzeit Howell. Ihm gegenüber behauptet dasselbe von den Natriumionen die Schule von J. Loeb, nach dessen Auffassung das Kalzium nur die Giftigkeit der Natriumsalze dämpft und lediglich in diesem Sinne von Bedeutung ist.

Neue Beweise zur Befestigung der Lehre Loeb's hat Ziegler (56) beizubringen gesucht. Ein Muskelstreifen aus dem Schildkrötenherzen, der seine Pulse infolge der mit dem Ausschneiden verbundenen Schädigung eingestellt hat, beginnt nach diesem Autor in einer Kochsalzlösung wieder zu pulsieren, verharrt aber ohne NaCl in dauerndem Stillstand. Enthält die Lösung zugleich genügende Mengen von Sauerstoff, so pulsiert darin der Muskel ebensolange, wie im Ringerschen Salzgemische. Wenn andere die Auswaschung des Herzmuskels mit NaCl -Lösungen Stillstand des Herzens herbeiführen sahen, so ist dieser nach Ziegler vermutlich nur eine Folge ihres ungenügenden Sauerstoffgehaltes gewesen. Allein für sich soll allerdings O die Herztätigkeit nicht anregen, in der Kochsalzlösung gelöst aber zu einem bedeutsamen Förderungsmittel werden.

An demselben Objekte sucht hinwiederum Martin (65), ein Schüler Howells, die grosse Bedeutung und erregende Wirksamkeit der Kalzium-

ionen darzutun. Auch er findet zwar, dass ein aus dem Ventrikel des Schildkrötenherzens ausgeschnittener Muskelstreifen in NaCl-Lösung in Tätigkeit gerät; doch geschieht dies erst nach längerer Zeit, und indem die Pulse kontinuierlich an Energie verlieren, hören sie schliesslich ganz wieder auf. Fügt man dann CaCl_2 dem Bade hinzu, so beginnt der Muskel wieder tätig zu werden und setzt seine Tätigkeit lange Zeit fort. Ebenso entsteht eine lange andauernde rhythmische Aktion des Muskelstreifens, wenn er von vornherein in einer etwas CaCl_2 enthaltenden 0,7 %igen NaCl-Lösung gebadet wird. Eine solche Lösung findet Martin vorteilhafter als die ausserdem noch KCl enthaltende Ringerlösung, unter deren Einfluss zwar lange andauernde aber unregelmässige Pulsationen entstehen. Auf Grund dieser und anderer in seiner Arbeit mitgeteilten Beobachtungen gelangt Martin im wesentlichen zu folgender Vorstellung. Die Entwicklung der inneren Herzreize ist davon abhängig, dass sich im Gewebe des Kammermuskels Kalzium in diffusibler Form befindet; der ausgeschnittene Muskelstreifen enthält nun zwar Ca, aber nur in nicht-diffusibler Form und verharrt daher in Ruhe, bis dasselbe allmählich von selbst oder schneller unter dem Einfluss einer isotonischen Kochsalzlösung diffusibel geworden ist. Auch die künstliche Reizung des Muskels soll eine solche Überführung der Ca in den aktiven Zustand bewirken und dadurch zur Kontraktion führen. Der günstige Einfluss einer vorübergehenden oder dauernden Behandlung mit Lösungen von CaCl_2 ist danach verständlich. Die angeblich weniger günstige Wirkung der Ringerschen Flüssigkeit erklärt sich nach Martin aus dem hemmenden Einfluss der darin enthaltenen Kalium-Ionen, den er übrigens in einer weiteren Mitteilung (66) einer besonderen Betrachtung unterworfen hat.

Wie man nun auch über diesen Deutungsversuch denken mag, soviel ist zurzeit sicher gestellt — man vergleiche darüber auch die gleich zu erwähnenden Untersuchungen von Gross —, dass Ca-Ionen die Tätigkeit des Herzmuskels verstärken, K-Ionen sie schwächen. Um so auffallender ist, dass nach Zoethout (73) für den Skelettmuskel das Umgekehrte gelten soll. Am stark mit Curare vergifteten Muskel wird nach dem Bericht dieses Forschers durch eine selbst ausserordentlich verdünnte Lösung eines Kalisalzes eine lange andauernde Zusammenziehung erzeugt, die durch Hinzufügen eines Kalksalzes beseitigt werden kann. Durch abwechselnde Anwendung von Ca- und K-Ionen kann man daher eine rhythmische Tätigkeit erzeugen.

Diejenigen Experimentatoren, welche den das Herz zu rhythmischer Tätigkeit befähigenden Salzen eine wahre Reizwirkung zuschreiben, sind wohl durchweg der Meinung, dass es sich dabei um eine Wirkung der Kationen (Ca-, Na-Ionen) handle. Im Gegensatz dazu vertritt Benedict (4) die Meinung, dass die Kationen lediglich die Aufgabe zu erfüllen haben, dem Herzmuskel einen so hohen Grad von Tonus zu verleihen, dass er auf Reize zu reagieren befähigt wird. Den eigentlichen Herztätigkeit hervor-

rufenden Reiz sollen nach ihm die Anionen ausüben. Auf diese Weise glaubt Benedict sich die Wirkung von Na_2CO_3 und von O usw. auf das in NaCl-Lösung völlig erschöpfte Herz erklären zu müssen.

Ob aber nicht vielleicht weder die Anionen noch die Kationen Herzmuskelreize, sondern beide nur Bedingungen zur Entfaltung und Wirksamkeit der inneren dissimilatorischen Herzreize sind, diese Frage legt sich der Autor nicht vor.

Eine systematische Untersuchung hat Gross (24) unter der Leitung von H. E. Hering über die Bedeutung der verschiedenen Salze der Ringerschen Lösung am ausgeschnittenen und künstlich durchströmten Säugetierherzen (Katze, Hund, Kaninchen) ausgeführt. Von den bekannten Komponenten dieser Lösung wurde bald das eine bald das andere Salz oder mehrere zugleich aus der durch die Kranzgefäße geleiteten Flüssigkeit fortgelassen oder ihr durch Injektion in die Herzkanüle im Überschuss hinzugefügt. Die Ergebnisse, die Gross erhalten hat, decken sich teilweise, besonders in bezug auf die Bedeutung der K- und der Ca-Ionen und auf deren wechselseitigen Antagonismus, auch mit meinen Erfahrungen und entsprechen zugleich im wesentlichen den von Ringer u. A. am Froschherzen gemachten Beobachtungen.

CaCl_2 -Zusatz verstärkte und beschleunigte die Herzaktion, doch war, wie auch in meinen Versuchen, die Verstärkung grösser als die Beschleunigung. Bei Durchströmung mit kalkfreier Ringerlösung wurde Stärke und Frequenz des Herzschlages geringer. KCl-Injektion bewirkte bei kleiner Dosis Abnahme von Zahl und Stärke der Pulse, bei grösserer diastolischen Herzstillstand und Herabsetzung oder Aufhebung der Erregbarkeit. Durchleitung von kaliumfreier Ringerlösung verstärkte und beschleunigte anfänglich den Herzschlag, führte aber später bei unvollkommener diastolischer Erweiterung zur Verkleinerung der Pulse. Vermehrung des NaCl schwächte vorübergehend den Herzschlag und zwar nicht nur durch chemische Einflüsse, sondern auch wegen der durch den Zusatz herbeigeführten Hypertonie. Kochsalzfreie Ringerlösung war nicht fähig den Herzschlag zu unterhalten und schädigte das Herz erheblich. Die Frage, ob diese Wirkung lediglich durch die Hypotonie der Lösung zustande kommt oder ob daran auch der Mangel der Na-Ionen Schuld trägt, wird von Gross zwar erwähnt, aber kein Versuch gemacht, sie — etwa durch Herstellung des osmotischen Normaldrucks durch Rohrzucker — zu entscheiden. Verstärkend wirkte die Vermehrung des NaHCO_3 . Auch Zusatz von NaOH oder Na_2CO_3 wirkte ähnlich, schädigte aber zugleich (wie auch Rusch angegeben hat). Durchleitung einer alkali-freien Ringerlösung ergab allmähliche Abnahme der Herztätigkeit, die durch normale Lösung wieder beseitigt wurde. CO_2 -Zusatz hatte selbst in kleiner Dosis stets eine Schwächung und Verlangsamung, Sättigung der Lösung mit CO_2 Stillstand und Unerregbarkeit des Herzens zur Folge; Gross be-

zieht daher die günstige Wirkung der NaHCO_3 nicht, wie ich vermutet hatte, auf die Abspaltung kleiner CO_2 -Mengen, sondern auf die Neutralisierung nicht flüchtiger saurer Stoffwechselprodukte.

Wie sehr die Methode des überlebend erhaltenen ausgeschnittenen Warmblüterherzens geeignet ist die Beantwortung auch von Fragen allgemeiner Bedeutung zu vermitteln, zeigt eine Abhandlung von Joh. Müller (67) über den Zuckerverbrauch bei der Muskelarbeit. Bekanntlich hatte Locke gezeigt, dass ein mit sauerstoffhaltiger Ringerlösung gespeistes Kaninchenherz viele Stunden lang seine Tätigkeit fortsetzen kann, wenn der Speisungsflüssigkeit Glykose hinzugefügt wird. Müller wollte nun entscheiden, ob dieser einzige organische Bestandteil einer solchen Nährlösung von dem tätigen Herzmuskel verbraucht wird. Er leitete deshalb eine gewisse Menge O-gesättigter, mit Traubenzucker versetzter Ringerlösung so durch das Katzenherz, dass die durchgeströmte Flüssigkeit, mit O aufs neue gesättigt, immer wieder zur Speisung benutzt wurde. Nach Beendigung des Versuchs geschah die Zuckerbestimmung nach dem Pflüger-Volhard'schen Kupferrhodanürverfahren. Das Ergebnis war stets eine relativ bedeutende Abnahme des Zuckers; sie war um so grösser, je länger der Versuch gedauert hatte: nach zwei Stunden betrug der Verbrauch 0,0559 g, nach $3\frac{1}{2}$ Stunden 0,0919 g, nach $4\frac{1}{2}$ Stunden (mit Unterbrechungen) 0,0907 g, nach 6 Stunden 0,152 g. Danach ist es sicher, dass bei der Muskelarbeit Zucker verschwindet. Was aus ihm wird, bleibt zunächst unbekannt.

Gegen diese klare Schlussfolgerung hat Kolisch (48) eingewendet, dass mit tierischen Geweben in Berührung gebrachter Zucker bekanntlich immer durch Diffusion und Glykolyse verloren gehe. Unvorsichtigerweise fügt er — ohne übrigens eigene Versuche anführen zu können — hinzu, dass Müller das gleiche Resultat vermutlich auch erhalten haben würde, wenn er die Lösung durch ein nicht schlagendes Herz geschickt hätte. Auch wir halten dies für sehr wahrscheinlich, da die chemischen Vorgänge in der Ruhe und in der Tätigkeit vermutlich qualitativ die gleichen sind; nur würden wir allerdings einen quantitativen Unterschied zwischen dem ruhenden und dem schlagenden Herzen erwarten. Dass diese Erwartung berechtigt ist, lehren die Versuche, über die Locke und Rosenheim (57—59) in einer nur leider zu kurzen Mitteilung berichtet haben. Auch sie haben bei Durchleitung des Sauerstoff und 0,1—0,25 % Glykose enthaltenden Ringergemisches durch das Kaninchenherz in 7—10 Stunden 0,05—0,09 g Zucker verschwinden sehen. Wurde eine Ca-freie, sonst aber ebenso zusammengesetzte Speisungsflüssigkeit benützt, so pulsierte das Herz nicht. Ein Zuckerverbrauch war auch hier vorhanden, aber er war geringer als beim tätigen Herzen. Danach darf wohl gesagt werden, dass der Einwurf von Kolisch gegenstandslos ist.

Milchsäure haben weder Locke noch Müller in der Zirkulationsflüssigkeit in merklicher Menge nachweisen können. Interessant ist die Angabe Lockes, dass von anderen Zuckerarten weder Galaktose noch Rhamnose, l-Arabinose oder Glukoheptose den Traubenzucker zu ersetzen imstande sind. Einen günstigen Einfluss des letzteren auf die Energie des Säugetierherzens sah Locke übrigens bei einem Glykosegehalt, der zwischen 1% und 0,001% variierte. Bei den stärkeren Lösungen machte sich der günstige Einfluss schon nach 2—3 Sekunden bemerklich. Unsere Erfahrungen haben uns allerdings zu der Überzeugung geführt, dass die Wirkung der Glykose sich nicht so sehr in bezug auf die Energie als auf die Ausdauer des isolierten Herzens geltend macht. Doch wären weitere Versuche darüber erwünscht.

Für die Erörterung des Kohlehydratstoffwechsels der Muskeln überhaupt und des Herzmuskels im besonderen ist die Untersuchung ihres Glykogenbestandes von Bedeutung. Der normale Glykogengehalt des Herzens ist von früheren Untersuchern sehr verschieden abgeschätzt worden. Manche fanden keine Spur davon, andere sehr wenig, andere dagegen ansehnliche Mengen. Die Ursache dieser verschiedenen Angaben scheint teils auf der Unsicherheit der benützten Methoden teils darauf zu beruhen, dass die Versuchsbedingungen nicht die gleichen waren, dass die Herzen das eine Mal frisch, das andere Mal erst lange nach dem Tode zur Untersuchung gelangten.

Die jetzt veröffentlichten, aus den Jahren 1894/95 stammenden Untersuchungen von Jensen (46, 47) sind mittelst des Brücke-Külzschens Verfahrens ausgeführt worden; beim Froschherzen gelangte eine kolorimetrische Methode zur Anwendung. Beim wohlgenährten Tiere fand sich im frisch untersuchten Herzen stets Glykogen vor. Der prozentische Gehalt betrug beim Hunde (in 4 Fällen) 0,33—0,52, beim Kaninchen (2 Fälle) 0,26 und 0,50, beim Huhn 0,06, bei der Taube 0,28, bei 4 Fröschen 0,33—0,71. Die für das Hundeherz erhaltenen Zahlen stimmen mit den von Boruttau (6) (1894) angegebenen sehr nahe überein. Schöndorff, der neuerdings mittelst der Pflügerschen Methode bei reichlich mit Fleisch und Kohlehydrat gefütterten Hunden den maximalen Glykogenbestand der verschiedenen Organe festgestellt hat, gibt für das Herz 0,1047—1,3204% an (Pflügers Archiv, Bd. 99, S. 191). Beim Hungern hält, wie Jensen findet, das Herz (des Hundes) sein Glykogen lange Zeit fest; es kann noch normale Glykogenmengen enthalten, wo der sonst grössere Glykogenvorrat der Skelettmuskulatur (Beinmuskeln) bereits auf $\frac{1}{10}$ bis $\frac{1}{30}$ seines Normalwertes gesunken ist. Andererseits wurde in einem Falle, nach 15tägigem Hungern, das noch schlagende Herz glykogenfrei gefunden.

Dass ein Herz, das kein Glykogen enthält, sich noch kontrahieren kann, zeigen auch die weiteren am Froschherzen angestellten Versuche. Es gelang Jensen, dasselbe durch längerdauernde Strychninvergiftung

seines Glykogengehaltes gänzlich zu berauben, ohne dass es aufhörte tätig zu sein. Ein solches glykogenfrei gewordenes Froschherz scheint in einer auf die Vergiftungskrämpfe folgenden längeren Ruhezeit, auch wenn dem Tiere keine Nahrung gereicht wurde, seinen normalen Glykogengehalt wieder gewinnen zu können.

Die Untersuchungen Jensens dürften zu weiteren Forschungen anregen. Bekanntlich ist die Herkunft und das Schicksal des Muskelglykogens noch nicht mit Sicherheit festgestellt. Vielleicht wären Versuche am Herzmuskel und zwar auf dem von Müller betretenen Wege, nämlich am isolierten und künstlich durchströmten Herzen, mehr als andere geeignet, hierüber Klarheit zu schaffen, insbesondere auch die Frage zu beantworten, ob das Herz der Nährlösung hinzugefügten Zucker als Glykogen abzulagern vermag, ob es Glykogen aus Eiweiss und aus anderen Stoffen bildet, ob sein Bestandglykogen vor seiner Zerstörung erst in Zucker verwandelt wird u. a. m.

Auch im übrigen ist zu erwarten, dass die Lehre vom Stoffwechsel in der Muskelsubstanz aus den verhältnismässig leicht anzustellenden Experimenten am isolierten Warmblüterherzen manche Förderung erfahren wird, besonders wenn es gelingen sollte, auch myothermische Untersuchungen an diesem Präparat anzustellen. Liesse sich die in einem gewissen Zeitraume hervorgebrachte Energie messen, so wäre aus einem Vergleich ihrer Grösse und der verbrauchten Zuckermenge ein sicheres Urteil darüber zu gewinnen, ob der Zucker wirklich als Quelle der Muskelkraft anzusehen ist.

Über myogene und neurogene Automatie.

Dass nicht nur das Frosch- und Schildkrötenherz, sondern auch das der Warmblüter, aus dem Verband mit dem Organismus gelöst, viele Stunden lang schlagen kann, ist durch die Erfahrungen des letzten Dezenniums festgestellt. Dass es, im Zusammenhang mit gewissen anderen Organen belassen, aber völlig des Einflusses von seiten des Zentralnervensystems beraubt, eine Zeitlang seine Tätigkeit fortsetzen und Arbeit leisten kann, haben die Erfolge der von N. Martin, von Hering und von Bock angegebenen Isolationsverfahren gezeigt. Ob aber ein vom zerebrospinalen Zentralorgan völlig isoliertes und daher aller zentralen Regulationen beraubtes Herz dauernd imstande ist, seiner zirkulatorischen Aufgabe gerecht zu werden und dies auch unter den wechselnden Anforderungen zu tun vermag, die der lebende und arbeitende Organismus an seine Leistungsfähigkeit stellt, diese Frage bedurfte einer besonderen Untersuchung. Friedenthal (22, 23) hat sich dieser Aufgabe unterzogen. Bei Kaninchen und Hunden durchschnitt er erstens auf der einen Seite die bulbären Wurzeln des Herzvagus bei ihrem Austritt aus dem Kopfmarm und den Vagus der anderen Seite unterhalb des Abgangs des Rekurrens. Ferner rottete er das untere Hals- und das obere Brust-

ganglion des Sympathikus aus. Ein solches Herz ist aller hemmenden und zirkulatorischen Einflüsse von seiten des Gehirns und Rückenmarkes beraubt. Die operierten Tiere blieben aber am Leben und unterschieden sich anscheinend nicht von normalen Tieren. Nur zeigte sich, dass ihre Fähigkeit zur Wärmeregulation gelitten hatte und dass sie bei beträchtlicheren Arbeitsleistungen (Lauf in der Tretbahn) weit schneller versagten, als normale Tiere. Auf die Frequenz des Herzschlages hatte bei ihnen die Muskelarbeit einen nur sehr geringen und zwar verlangsamenden Einfluss.

Zu den neuesten Verfechtern der „neurogenen Theorie“ gehört Bethe (5), der in seinem an wichtigen und originellen Untersuchungen reichen Buche über die allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems auch die intrakardiale Innervation behandelt hat. Die histologische Untersuchung des Froschherzens, meistens mittelst des Methylenblauverfahrens vorgenommen, zeigt ihm, dass es im ganzen Körper des Frosches keinen Muskel gibt, der so reich an Nervenfasern ist, wie der Herzmuskel. Die Muskeltrabekeln der Vorhöfe und der Kammern sind von einem dichten Nerven-netze durchsetzt, das überall, auch in der Herzspitze, eingestreute kleine Ganglienzellen enthalten soll. Die Vorhofmuskulatur ist nach Bethe von der der Kammer völlig getrennt, ebenso der Kammermuskel vom Bulbus aortae. Auch das Nervenetz der Atrien scheint sich nicht in direktem Zusammenhang mit denen des Ventrikels zu befinden, sondern geht ausschliesslich oder doch grösstenteils in dasselbe durch Vermittelung der Bidderschen Ganglien über.

Indem nun Bethe dieses Nervatur des Froschherzens mit der des Glockenmuskels bei den Medusen parallelisiert, die bekanntlich Loeb geradezu als schwimmende Herzen bezeichnet hatte, gelangt er wie für diese, so auch für den Herzmuskel zu der Auffassung, dass in jenem Nerven-netze nicht nur die Quelle der automatisch-rhythmischen Tätigkeit, sondern auch das leitende Element gegeben sei. Die von ihm zugunsten dieser Anschauungsweise angeführten Beobachtungen bieten freilich nur wenig Neues und sind nicht sehr beweiskräftig; die Annahme, dass sogar das Refraktärstadium des gereizten Herzmuskels keine Eigentümlichkeit der Muskelfaser sondern nervöser Natur sei und die — auch der Krockerschen Schule eigentümliche — Ansicht, dass jede auf Reizung erfolgende Zusammenziehung irgend einer Herzabteilung oder eines Herzmuskel-fragmentes ein durch das Nervenetz vermittelter Reflex sei, beruht mehr auf Vermutungen, als dass sie überzeugend begründet wäre.

Im Gegensatz zu Bethe findet Hofmann (41—43) gerade in den von ihm eingehend studierten anatomischen Innervationsverhältnissen des Froschherzens einen Anlass zur Bekämpfung der neurogenen Theorie, die sich seiner Meinung nach in keiner Form mehr festhalten lässt. Allerdings sieht er sich zu dem Geständnis genötigt, dass auch die Lehre von der myogenen

Automatie keineswegs alle bisher bekannten Tatsachen befriedigend aufzuklären vermag. Obwohl ich es mir versagen muss, auf die Ausführungen Hofmanns und besonders auch auf seine zeitlich schon weiter zurückliegenden höchst wertvollen Versuche näher einzugehen und dies um so eher unterlassen darf, als er selbst vor kurzem eine übersichtliche Zusammenfassung derselben gegeben hat, möchte ich in einem Punkte an seine Untersuchungen anknüpfen. Wenn, wie die myogene Lehre will, die automatische Erregung des Herzens und die Erregungsleitung durch die Muskelfasern besorgt wird, so bleibt nichts übrig, als dem intrakardialen Nervengeflecht mit Engelmann lediglich regulatorische Verrichtungen zuzuschreiben. Die Nervenfasern könnten teils hemmende, teils akzelerierende Wirkungen haben; wirkten die einen fördernd auf die assimilatorischen Vorgänge in der Muskelzelle, so begünstigten die anderen die dissimilatorischen Prozesse. Was für eine Bedeutung sollen denn nun aber, so fragt man mit Hofmann, die Ganglienzellen des Herzens haben? Hofmann hat hier eine Hypothese aufgestellt, die zweifellos Beachtung verdient.

Die Ganglienzellen des Herzmuskels stehen nach ihm insgesamt in Beziehung zu den Hemmungsfasern des Nervus vagus, dessen Zweige an ihnen mit Endkörnchen endigen; erst aus den Zellen entstehende (postzelluläre oder postganglionäre) Fasern treten an die Muskelfasern heran. In die Bahn der akzelerierenden Vagusfasern sind dagegen intrakardiale Nervenzellen nicht eingeschaltet. Hofmann hält es nun für wahrscheinlich, dass durch die Herzganglien die Hemmungsfasern zu einer Einheit verknüpft werden. Eine solche Verknüpfung muss vorhanden sein, da von einer oder einigen wenigen präzellulären Vagusfasern aus immer ein ganzer Herzteil beeinflusst wird. Dazu wären nun allerdings Ganglienzellen nicht unbedingt nötig; die Verknüpfung könnte auch durch ein Nervennetz geschehen. Spielen aber die Ganglienzellen diese Rolle, so würden sie gewissermassen als intrakardiale Koordinationszentren für die hemmenden Nerven aufzufassen sein und damit wäre ihr Vorhandensein verständlich.

Mit der Frage nach der Bedeutung der Ganglienzellen des Herzmuskels und derjenigen nach ihrer Einschaltung in den Verlauf der regulatorischen Herznerven hat sich in einer bemerkenswerten am isolierten Warmblüterherzen ausgeführten Untersuchung auch H. E. Hering (27) beschäftigt.

Bei dem jungen Affen, dessen Herz, wie schon oben erwähnt worden war, noch mehr als 2 Tage nach dem Tode durch Speisung mit Ringerlösung zum Pulsieren gebracht werden konnte, fand Hering Reizung des Vagus noch 6 Stunden nach Auffindung der Leiche des Tieres, die der Akzelerans aber noch nach 53 Stunden 44 Minuten wirksam. Das Tier war in diesem langen Zeitraume zweimal hart gefroren gewesen.

Aus dieser Beobachtung ergab sich folgende Alternative. Wenn die intrakardialen Ganglienzellen die Ursprungsstätte der automatischen Herzreize darstellen oder wenn sie auch nur in den Verlauf der regulatorischen Herznerven eingeschaltet sind, so muss die Ringerlösung die Fähigkeit besitzen, sie viele Stunden nach dem Tode des Tieres wieder zu beleben und ihre Funktionen zu erhalten. Besitzt dagegen die Ringersche Flüssigkeit diese Fähigkeit nicht, so ist anzunehmen dass jenen Ganglienzellen eine solche Bedeutung nicht zukommt.

Zur Entscheidung dieser Frage stellte Hering Versuche an anderen sympathischen Nervenzellen an. Von denen des Ganglion cervicale sup. und des Ganglion ciliare ist von mir nachgewiesen worden, dass sie sehr bald nach dem Verblutungs- oder Erstickungstode absterben. Der Einfluss der präzellulären Fasern auf die Pupille erlischt daher nach dem Tode des Tieres weit früher, als die der postzellulären. Hering vermochte, ebenso wie schon früher Langley, diese Beobachtung zu bestätigen, fand aber zugleich, dass die Reizbarkeit des Vagus und noch mehr des Akzelerans den Tod des Tieres weit länger überdauert. So erlosch in einem am Kaninchen angestellten Versuch die Wirkung der präzellulären Halssympathicusfasern auf das Auge nach 15, die der postzellulären nach 33, die des Vagus auf das Herz erst nach 55 Minuten; bei der Katze ergaben sich bei der entsprechenden Prüfung in einem Falle 11, 26 und 40 Minuten. Besonders wichtig aber war, dass es nicht gelang, die erloschene Funktion der Zellen des oberen Halsganglions durch Durchleitung von Ringerlösung wiederherzustellen, während der Versuch an dem mit dieser Flüssigkeit gespeisten Herzen doch eine für den Vagus allerdings begrenzte, für die akzelerierenden Herznerven fast unbegrenzte Wiederherstellbarkeit der Leistungen ergeben hatte.

Verhalten sich also die Ganglienzellen des Herzens nicht ganz anders, wie die anderen sympathischen Nervenzellen, so muss man folgern, dass weder der Ursprung der Herzreize auf Ganglien angewiesen ist noch dass solche in den intrakardialen Verlauf der regulatorischen Herznerven, wenigstens der akzelerierenden, eingeschaltet sein können. Für den Vagus hält Hering eine andersartige Verknüpfung mit Ganglienzellen allerdings für denkbar.

Unter den Gründen, die für den myogenen Ursprung der Herzautomatie angeführt werden, ist einer der eindrucksvollsten der Befund, dass das Herz mancher wirbellosen Tiere überhaupt keine Ganglienzellen besitzt. Ich habe wiederholt darauf aufmerksam gemacht, dass die Verwertung dieser Tatsache ihre grossen Bedenken hat. Abgesehen davon, dass es noch sehr zweifelhaft ist, ob man das Gebilde, das man bei den Wirbellosen Herz nennt, ohne weiteres den Vertebratenherzen gleichsetzen darf, dass man ferner, wenn dies auch zulässig erscheint, auf einer phylogenetisch tieferen Entwicklungsstufe ganz wohl primitivere Einrichtungen und eine mangelhaftere Arbeitsteilung erwarten könnte, als auf den höheren

und höchsten — so blieb angesichts der Mannigfaltigkeit der sich der Untersuchung darbietenden Lebewesen zunächst abzuwarten, ob die Anhänger der Ganglientheorie nicht ebenfalls Erfahrungen aus der Physiologie der niederen Tiere würden anführen können, die mit demselben Rechte des Analogieschlusses zugunsten ihrer Anschauungsweise zu verwerten wären.

In dieser Beziehung sind nun die von Carlson (11, 13, 14) an *Limulus* gemachten Beobachtungen höchst belehrend.

Das Herz dieser Arachnide (nach älterer Auffassung Crustacee) ist ein bei grossen Exemplaren 10 bis 15 cm langer, durch den Ursprung seiner Arterien segmentierter Schlauch. Bei seiner Systole zieht es sich scheinbar an allen Teilen gleichzeitig zusammen; doch ist wahrscheinlich, dass es sich dabei um eine sich sehr schnell fortpflanzende Kontraktionswelle handelt. Über das Herz ziehen seiner ganzen Länge nach drei miteinander anastomosierende Nervenstränge, ein medianer und zwei laterale; ersterer besteht aus Ganglienzellen und Nervenfasern und stellt somit ein sehr langgestrecktes Ganglion dar. Diese Stränge lassen sich leicht ohne Schädigung des Herzens von ihm ablösen. In seine Muskulatur senden sie Äste hinein.

Carlson weist nun zunächst nach, dass die Erregungsleitung und Koordination des Herzens von jenen Nervensträngen abhängig ist. Durchschneidung derselben an irgend welchen Stellen hebt die Synchronie der verschiedenen Abteilungen sofort und für immer auf; die beiden jederseits vom Schnitt gelegenen Teile des Herzens fahren zwar fort zu pulsieren, aber jeder von ihnen mit eigenem, von dem anderen unabhängigen Rhythmus. Andererseits hat bei Integrität der Nerven oder auch nur des medianen Ganglienstranges quere Durchschneidung des Herzmuskels selbst keine Koordinationsstörung zur Folge.

Wird ferner der ganze Medianstrang entfernt, so hört das Herz, das sonst noch viele Stunden lang nach der Freilegung pulsiert, sofort zu schlagen auf und verharrt von da an in dauerndem Stillstand. Entfernt man nur einen Teil des Stranges, so erlischt die Tätigkeit in dem entsprechenden Segment des Herzens; schont man einen Teil bei Fortnahme des übrigen, so setzt das entsprechende Herzsegment allein seine Schläge fort. Daraus ist zu folgern, dass jener gangliöse Nervenstrang auch als das Zentrum der automatischen Tätigkeit des Herzens angesehen werden muss.

Weiter weist Carlson nach, dass er auch als Reflexzentrum für den Herzmuskel funktioniert und dass Füllungs- und Spannungsverstärkung der Herzwand nur unter seiner Mitwirkung den Rhythmus des Herzschlages beschleunigen oder ein erschöpftes Herz wieder zum Schlagen bringen kann.

In seiner neuesten Mitteilung sucht er ferner den Nachweis zu führen, dass auch die hemmenden Nerven, die das *Limulus*herz von den Ab-

dominalganglien des Bauchmarkes empfängt, nicht direkt auf den Herzmuskel wirken, sondern der Vermittelung von dessen automatischen Ganglienzellen bedürfen. Von besonderem Interesse — auch für die Beurteilung der Verhältnisse am Wirbeltierherzen — ist das Verhalten des Limulusherzens gegen gewisse Herzgifte (Atropin, Curare, Nikotin). Wie beim Wirbeltierherzen der Vagus, werden auch hier die hemmenden Nerven durch sie gelähmt: der Herzschlag wird infolgedessen beschleunigt und Reizung der Hemmungsnerven ist wirkungslos. Wirkt aber das Gift nur auf den vom Ganglienstrange losgelösten Herzmuskel ein, so wird dadurch keinerlei Lähmung der Hemmungsapparate bewirkt.

Endlich sind auch die Darlegungen Carlsons über das Vorkommen nervöser Elemente in den Herzen der Wirbellosen sehr beachtenswert (12). Mit Recht weist er darauf hin, wie wenig Grund dazu vorliegt, die Befunde einiger Autoren zu verallgemeinern, die bei manchen Evertebraten Ganglienzellen und sogar Nervenfasern nicht haben nachweisen können. Ihnen steht eine ganze Anzahl von positiven Befunden gegenüber in betreff deren auf die von Carlson angeführten Quellen hingewiesen sei. Jedenfalls geht aus seiner Zusammenstellung hervor, dass Nerven und Nervenzellen sicher vorhanden sind im Herzen einer grossen Zahl von verschiedenen Mollusken und Arthropoden und dass nach Hunter (45) auch das einer Tunikate (Molgula) ihrer nicht entbehrt. Von Interesse sind auch die in dieser Richtung von Carlson selbst angestellten Versuche an den Herzen verschiedener Mollusken, aus denen hervorgeht, dass die Herzen dieser Tiere mit akzeleratorischen Nerven ausgerüstet sind, deren Reizung das schlagende Herz beschleunigt, das stillstehende zu rhythmischen Zusammenziehungen veranlasst. Freilich wird auch diese Angabe nicht zu verallgemeinern sein, denn Straub (69) fand bei *Aplysia* keine nervösen Elemente, deren Reizung einen regulatorischen Einfluss irgendwelcher Art auf das Herz ausgeübt hätte.

Die Richtigkeit der Versuche von Carlson kann nicht bezweifelt werden; die aus ihnen zu ziehenden Schlüsse ergeben sich von selbst. Es erscheint sicher, dass künftighin jede Theorie der Herztätigkeit damit zu rechnen haben wird. Führte die myogene Theorie die rhythmische Tätigkeit des nervenlosen Embryonalherzens und des Herzens gewisser Wirbellosen für sich an, so wird der Fall „Limulus“, welcher zeigt, dass es selbst auf einer tieferen Entwicklungsstufe auch anders sein kann, zum Beweise einer rein neurogenen Leitung, Koordination und Automatie angeführt werden können. In beiden Lagern wird man aber nicht vergessen dürfen, dass den Beispielen aus der Reihe der Wirbellosen ein höherer Grad von Beweiskraft für die Verhältnisse am Wirbeltierherzen nicht zukommt, dass es sich um Erfahrungen handelt, die nur zu Analogieschlüssen berechtigen. An derartigen Erfahrungen ist aber kein Mangel; für die Vertreter der neurogenen Theorie

ebensowenig wie für die der myogenen. Ich möchte sogar behaupten, dass die ersteren in dieser Beziehung ein wenig im Vorteil sind.

Ausserordentlich lehrreich sind in diesen Beziehungen die schönen Untersuchungen von Magnus (64) über die Bewegungen des überlebenden Säugetierdarmes. Freilich kann an dieser Stelle auf die von Magnus ausgebildete Methodik und auf die Einzelheiten seiner Untersuchung nicht eingegangen werden. Aber ich halte mich doch für berechtigt, die allgemeinsten seiner für die Tätigkeit automatischer Bewegungsapparate bedeutsamen Resultate hier anzuführen.

Magnus führt den Nachweis, dass für die Bewegungen des isolierten in O-haltiger Ringerlösung überlebenden Dünndarmes der Säugetiere die in der Muskularis gelegenen nervösen Apparate in Anspruch genommen werden. Hier liegt bekanntlich zwischen den beiden Muskelschichten der Auerbachsche Plexus myentericus. Magnus zeigt, dass von ihm die Innervation jener Bewegungen ausgeht. Er weist nach, dass durch seine Vermittelung der peristaltische Reflex zustande kommt, der nach Bayliss und Starling auf jede beliebige lokale Reizung des Darmes eintritt und der darin besteht, dass der Darm sich oberhalb der gereizten Stelle zusammenzieht, unterhalb derselben erschlafft. Weiter tut er dar, dass die automatischen Pendelbewegungen des überlebenden Dünndarmes ebenfalls an das Vorhandensein des Auerbachschen Plexus gebunden sind, und dass auch die Fähigkeit des Darmes, künstliche Dauerreize durch rhythmische Tätigkeit zu beantworten, von jenem Plexus abhängt. Die des Plexus beraubte Muskulatur verharret ohne Reizung in Ruhe und gerät bei Anwendung von Dauerreizen in tetanische Zusammenziehung. Endlich geht aus diesen Untersuchungen hervor, dass auch die bei Reizungsversuchen ähnlich wie beim Herzen sich ergebende Refraktärperiode nur bei Anwesenheit des Plexus sich findet.

Die Reizleitung zwischen Vorhof und Ventrikel und die Kammerautomatie.

Die Lehre vom myogenen Ursprung und der muskulären Leitung der Herzreize nimmt an, dass die von den venösen Ostien ihren Ausgang nehmende Erregung nach Art einer peristaltischen Welle durch den ganzen Herzmuskel bis zur Spitze verlaufe. Voraussetzung für die Zulässigkeit dieser Annahme ist, dass die Muskulaturen der einzelnen Herzabteilungen voneinander nicht gänzlich geschieden sind, dass muskuläre Verbindungen auch dort bestehen, wo nach der bisher fast allgemein verbreiteten Ansicht nur bindegewebige Zusammenhänge existieren sollen. Für das Kaltblüterherz handelt es sich um die Verbindung des Venensinus mit dem rechten Vorhof, die der Vorhöfe mit dem Ventrikel und die der Kammer mit dem Aortenbulbus; für

das Warmblüterherz kann nur die Grenze zwischen Atrien und Kammern in Betracht kommen.

Gaskell, einer der Begründer der myogenen Theorie, wies bereits im Jahre 1883 nach, dass bei der Schildkröte und beim Frosche ein kontinuierlicher muskulöser Zusammenhang zwischen Sinus, Atrien und Kammern besteht, und zehn Jahre danach behauptete Stanley Kent, dass eine solche Verbindung zwischen den Vorhöfen und den Herzkammern auch bei Säugetieren existiere. Gleichzeitig fand His d. J. (36—39) nicht nur bei verschiedenen Säugern, sondern auch beim neugeborenen wie beim erwachsenen Menschen ein Muskelbündel, das vom rechten Vorhof nahe dem Septum atriorum entspringend, mit dem oberen Teil der Kammerscheidewand sich verbindet und in der Nähe des Aortenursprungs endet.

Bei der grossen physiologischen Wichtigkeit, die die Existenz einer solchen Muskelbrücke gewonnen hat, waren erneute Untersuchungen darüber sehr erwünscht, zumal da die Angaben von Kent an einer gewissen Unsicherheit litten und die von His der Erläuterung durch genügend klare Abbildungen entbehrten. Diese Lücke ist durch eingehende, von vier verschiedenen Seiten her aufgenommene Untersuchungen in dankenswerter Weise ausgefüllt worden.

Retzer (68), der unter Spalteholz arbeitete und seine Untersuchung auf Hund, Katze, Kaninchen, Ratte und Mensch ausdehnte, konnte überall ein solches Verbindungsbündel nachweisen. Beim erwachsenen Menschen, bei dem die makroskopische Präparation gelang, zieht dasselbe im Septum vom linken Ventrikel aus etwa 10 mm unterhalb des hinteren Klappenzipfels der Aorta nach hinten, in schlankem Bogen über den oberen Rand des Septum musculare hinweg und verteilt sich in die rechte Vorhofs- und Vorhofsklappenmuskulatur. Es ist etwa 18 mm lang, 2,5 mm breit, 1,5 mm dick. Bräunig (9), der im Engelmannschen Institute seine Untersuchung ausführte, vermochte bei Amphibien und Reptilien, besonders bei Molch und Ringelnatter, am Grunde der Zirkularfurche eine dünne, das venöse Ostium rings umgebende Schicht von Muskelgewebe nachzuweisen, mit der sowohl die Muskulatur der Atrien als die der Kammer im Zusammenhang steht — ein Überbleibsel des primitiven, beim Fischherzen dauernd bestehen bleibenden *Canalis auricularis*. Bei Säugetieren (und zwar bei einer jungen Ratte, einem jungen Löwen, einem Pavian und beim Menschen) sah er ganz konstant ein Muskelbündel, das in der rechten Seite der Vorhofsscheidewand unterhalb der *Fossa ovalis* beginnend, das Bindegewebe zwischen Septum atriorum und ventriculorum durchsetzt und sich schliesslich mit der Muskulatur der Kammerscheidewand verbindet.

In ähnlicher Weise wird die Atrioventrikularbrücke von Humblet (44) geschildert und zu entsprechenden Ergebnissen ist auch Tawara (70) (unter der Leitung von Aschhoff) gelangt, der das an der *Valvula Thebesii* ent-

springende Längsbündel kurz vor seinem Eintritt in das Septum fibrosum einen aus Muskelfasernetzen aufgebauten Knoten bilden sah, aus dem dann wieder eine mehr parallele Anordnung der Fasern hervorgeht, die sich weit abwärts verfolgen lässt und ihre Endausbreitung und Auflösung „in bisher unbekannt grossartigem Umfange“ in den Purkinjeschen Fäden findet.

Nach alledem kann es nicht mehr zweifelhaft sein, dass auch beim Säugetier und beim Menschen die von vielen Anatomen bisher für sicher gehaltene Scheidung von Vorhof- und Kammermuskulatur nicht existiert, dass vielmehr ein in oder auf dem Septum verlaufendes Muskelbündel eine verbindende Brücke zwischen beiden darstellt. Dem Übertritt der muskulären Erregungswelle von den Atrien auf die Ventrikel steht somit tatsächlich kein unübersteigbares Hindernis im Wege. Aufgabe der Experimentalforschung aber ist es, zu untersuchen, ob jene Brückenfasern für die atrioventrikuläre Leitung notwendig sind und ob sie für sie genügen.

Diese Fragen lassen sich so beantworten, dass man das eine Mal die Brücke durchschneidet und feststellt, ob danach der funktionelle Zusammenhang von Vorhöfen und Kammern aufgehoben ist, und das andere Mal alle Verbindungen von Ventrikel und Atrien mit alleiniger Schonung des Brückenbündels löst und untersucht, ob danach die Leitung noch fortbesteht.

Es liegen in dieser Richtung angestellte Versuche bereits vor. In erster Linie sind die allerdings etwas aphoristischen Angaben von W. His d. J. (36—39) anzuführen, der nach gelungener Durchschneidung seines Übergangsbündels (beim lebenden Kaninchen) nach vorübergehender Arrhythmie eine andauernde atrioventrikuläre Allorhythmie eintreten sah, indem zwar Vorhöfe und Kammern beide zu schlagen fortfuhren, aber in ganz verschiedenem Rythmus pulsierten. His hat diese Erscheinung nur dann beobachtet, wenn der Schnitt das Übergangsbündel traf, während anderweitige umfangreiche Verletzungen des Septums sie niemals hervorbrachten. Neuere Untersuchungen haben diese Angaben vollkommen bestätigt.

Bereits aus Versuchen von Fredericq (21) konnte entnommen werden, dass nach partiellen Durchschneidungen in der Atrioventrikulargrenze derjenige Vorhof den Rythmus der Kammern regelt, der noch im Zusammenhang mit der Atrienscheidewand geblieben ist. Diese Bedeutung des Septum erhellt auch aus der Beobachtung von H. E. Hering (31—35), dass der von der Scheidewand und vom linken Vorhof völlig abgetrennte, aber noch mit der rechten Kammer anatomisch verbundene rechte Vorhof dem Ventrikel keine Erregung mehr zu übermitteln vermag.

Durch die Benützung des ausgeschnittenen und künstlicher Durchströmung unterworfenen Herzens haben sich die beiden genannten Forscher von vornherein Versuchsbedingungen geschaffen, die viel günstiger sind, als diejenigen.

denen man am Herzen des lebenden Tieres begegnet. Diese Vereinfachung des Verfahrens hat es auch möglich gemacht, dass Hering in einer weiteren Versuchsreihe die Experimente von His wieder aufnehmen und in grossem Massstabe durchführen konnte. Nachdem er durch eigene anatomische Studien sich über die Lage des Hisschen Übergangsbündels belehrt hatte, gelang es ihm, es beim isolierten Hundeherzen zu durchtrennen und indem er die Zusammenziehungen der Vorhöfe und Ventrikel graphisch registrierte, mit aller Sicherheit festzustellen, dass nach dieser Operation der funktionelle Zusammenhang beider Herzabschnitte dauernd aufgehoben ist. Zwar fahren beide fort, regelmässig zu pulsieren, aber die Kammern schlagen ganz unabhängig von den Vorhöfen und immer seltener als diese. Man wird sich hier daran erinnern, dass auch nach vollständiger Zerstörung des atrioventrikulären Zusammenhanges (Wooldridge, Krehl und Romberg, Tigerstedt) diese Unabhängigkeit und Verminderung der Kammerschläge eintritt. Auch bei den oben erwähnten Versuchen von His scheint sie beobachtet zu sein. Ferner liess sich feststellen, dass nach der Durchschneidung des Brückenbündels weder spontane noch künstlich hervorgerufene Erregungen (Extrasystolen) vom Vorhof auf die Kammer oder von der Kammer auf den Vorhof übergehen.

Auch Humblet (44) scheint nach Durchschneidung des auch von ihm festgestellten Brückenbündels ähnliche Allorhythmien beobachtet zu haben.

Hier sind ferner die vor kurzem mitgeteilten Versuche von Erlanger (19) zu erwähnen, der ähnlich, wie dies von Gaskell am Froschherzen geschehen war, durch einen mehr oder weniger stark geübten Druck auf das Verbindungsbündel, einen „Herzblock“ zu erzeugen versucht hat. Dazu verwendete er eine passend eingerichtete Klemme, die so in das Herz eines Hundes eingeführt werden konnte, dass das Hissche Bündel dadurch einer abzustufenden Kompression ausgesetzt werden konnte. Der Erfolg war ganz ähnlich, wie bei Anlegung der Gaskellschen Klemme am Froschherzen: bei mässigem Drucke entstand ein unvollständiger „Block“, d. h. die Kammerpulse folgten nur jedem zweiten oder dritten Vorhofschlag; bei starkem Druck war dagegen die Blockierung absolut, die Ventrikel schlugen unabhängig von den Atrien und zwar stets mit geringerer Frequenz als diese.

Die Folgerung, dass das von His entdeckte Übergangsbündel die leitende Verbindung zwischen den Vorkammern und den Kammern des Säugetierherzens darstellt, ist nach diesen Versuchsergebnissen unabweislich. Eine besondere Besprechung verlangen indessen noch zwei Punkte: Erstens wird die Tatsache erklärt werden müssen, dass beim normal schlagenden Herzen die Erregungsleitung beim Übergang vom Vorhof auf die Kammer eine merkliche Verzögerung erfährt; zweitens wird man fragen müssen, woher die Reize stammen, die dem funk-

tionell von den Vorkammern und damit von den normalen Quellen seiner Erregung losgelösten Ventrikel in Tätigkeit erhalten.

Was den ersten Punkt anlangt, so hatten Gaskell und Engelmann bekanntlich für das Froschherz die Ansicht verteidigt, dass die Brückenfasern gewissermassen Überbleibsel aus der Embryonalzeit seien und daher einen histologischen Charakter trügen, der noch an die embryonale Beschaffenheit des Herzmuskels erinnere. Die Folgerung, dass sie deshalb mit anderen Eigenschaften ausgestattet seien, wie der vollständig differenzierte Teil des Herzmuskels, und demgemäss auch ein geringeres Leistungsvermögen besässen als dieser, war naheliegend und schien den meisten Forschern unbedenklich.

Die mikroskopische Prüfung des Brückenbündels beim Säugetier hatte indessen Retzer keinen Anhalt für die Annahme einer embryonalen Beschaffenheit gegeben. Man musste daher daran denken, dass die Brückenfasern nur physiologisch von den übrigen Herzmuskelfasern sich unterscheiden — eine Annahme, zugunsten deren Hering anführen konnte, dass Reizung der N. accelerans eine oft erhebliche Verkürzung des Intervalls zwischen Vorhof- und Kammersystole herbeiführt. Indessen scheint diese Hypothese unnötig, wenn sich die Beobachtungen von Tawara bestätigen, der in dem knotenartigen Hauptteil des Bündels einen deutlich ausgeprägten embryonalen Charakter seiner Elemente gefunden und zu dem ihren Zusammenhang mit den bisher rätselhaften, wahrscheinlich aber als Rückstände eines frühen Entwicklungszustandes zu deutenden Purkinjeschen Fäden dartun zu können geglaubt hat. Immerhin wird man gut tun, die ausführlichen Mitteilungen über diesen Gegenstand abzuwarten, bevor man die Sache für entschieden ansieht. Ich muss allerdings gestehen, dass mir eigentlich der Gedanke widerstrebt, dass mit einer so wichtigen Leistung, wie die Übertragung des Erregungszustandes von den Vorhöfen auf die Kammern es ist, Elemente betraut sein sollen, die gewissermassen noch nicht fertig sind, die nicht einmal fertig sein dürfen, wenn nicht die zeitlichen Verhältnisse des Herzschlages ganz andere, offenbar weniger zweckentsprechende werden sollen.

Noch auf einen Punkt möchte ich bei dieser Gelegenheit aufmerksam machen. Wenn das Hissche Übergangsbündel, was sehr möglich erscheint, zur Muskulatur der Herzspitze in nähere Beziehung träte, wie zur basalen, so würde ein für die Anhänger der muskulären Leitung bisher Schwierigkeiten bietendes Verhalten vielleicht seine Erklärung finden. Beim Froschherzen nämlich läuft die Erregungswelle im Ventrikel sicher, wie die Theorie es verlangt, in der Richtung von der Basis zur Herzspitze. Beim Warmblüterherzen ist dagegen wiederholt ein umgekehrter Ablauf behauptet worden. (Vgl. die Versuche von Schlüter, Diese Ergebnisse 1902, S. 343). Nähme man nun an, dass die Brückenfasern die ihnen von den Atrien übergebene

Erregung immer oder wenigstens unter gewissen Bedingungen isoliert fortpflanzen, so müssen sie dieselbe zunächst den der Herzspitze benachbarten Kammerpartien übermitteln und damit wäre jenes die Annahme einer muskulären Peristaltik anscheinend widersprechende Verhalten erklärt. In ähnlicher Weise hat sich auch Hofmann auf Grund der Retzerschen Untersuchung ausgesprochen.

Die andere Frage, die sich bei der Betrachtung der Versuchsergebnisse von His, Hering, Erlanger aufdrängte, betrifft die selbständige Tätigkeit des durch Aufhebung des funktionellen Zusammenhangs mit den Vorhöfen isolierten Ventrikels.

Zur Erörterung dieser Frage, woher denn die Reize stammen, die den in seiner Tätigkeit doch sonst an die der Vorhöfe gebundenen Ventrikel in Aktion erhalten, müssen wir etwas weiter ausholen und zunächst die Verhältnisse am Froschherzen besprechen.

Mir will es scheinen, als ob die Vertreter der myogenen Automatie des Herzens allmählich die früher von manchem gehegte Ansicht, nach der alle Abschnitte des Herzmuskels, auch des Kammermuskels, mit der Fähigkeit der autochthonen Reizentwicklung begabt sein sollten, allmählich stillschweigend aufgegeben hätten — eine Ansicht, die allerdings gegenüber den Erfahrungen an der abgeklemmten Herzspitze des Frosches und an der isolierten Ventrikelspitze des Säugetierherzens unhaltbar sein dürfte.

Jedenfalls stimmen aber alle Beobachter darin überein, dass den basalen Teilen der Herzkammer — zunächst beim Frosch — eine zum mindesten vorwiegende Befähigung zur Automatie zukommt. Die Frage ist nur, an welche Gebilde der Herzbasis diese Eigenschaft geknüpft ist.

Eine willkommene Bestätigung hat die Ansicht derjenigen, die dafür muskulöse Elemente verantwortlich machen, durch eine im Bernstein-schen Institut von Ewald (20) ausgeführte Versuchsreihe erhalten, die den Munkschen Versuch zum Ausgangspunkt hat. Dieser besteht bekanntlich darin, dass bei dem durch die erste Stanniussche Ligatur stillstehenden Froschherzen jede kurzdauernde mechanische Reizung der Atrioventrikulargrenze eine Reihe von Kammerpulsen herbeiführt, während von den übrigen Teilen des Ventrikelmuskels sich meistens nur je ein Puls auslösen lässt. Ewald führte die mechanische Reizung mit einer Nadel aus, durch deren Stichkanal er einen in sie eingefädelten Kokonfaden nachzog. Nach erhaltenem Erfolge — es kam beim Gelingen des Stiches zu 20–80 Pulsen — wurde das Herz fixiert, eingebettet und in Serienschnitte zerlegt. Da an diesen der Faden erkennbar war, liess sich feststellen, was für erregbare Elemente getroffen werden müssen, damit Pulsreihen erzeugt werden. Es zeigte sich, dass die Ursache des Munkschen Phänomens nicht auf Verletzung der Bidderschen Ganglien beruht, wie die

Vertreter der Ganglientheorie angenommen hatten, sondern dass dabei der Atrioventrikulartrichter verletzt und damit gereizt werden muss.

Auf eine mechanische Reizung dieses Gebildes, das, wie wir wissen, ja auch die leitende Verbindung zwischen Atrien und Herzkammer bei den Amphibien darstellt und als analog dem Brücken- oder Übergangsbündel des Säugetierherzens angesehen werden kann, liesse sich auch der Erfolg der zweiten Stannius'schen Ligatur (bezw. Schnittes) zurückführen. Dies geschieht nun auch von den Anhängern der myogenen Theorie, während die der neurogenen für die erwachende Pulstätigkeit der abgetrennten Kammer bekanntlich wieder die Bidderschen Ganglien haben verantwortlich machen wollen.

Viele gehen aber noch weiter und schreiben den in den basalen Abschnitten der Froschherzkammer gelegenen Gebilden nicht nur die Fähigkeit zu, künstlich erregt eine rhythmische Folge von Kammerpulsen zu erzeugen, sondern auch diejenige, automatisch tätig zu sein. Jede anscheinende oder wahre Automatie des isolierten Ventrikels wäre danach unter allen Umständen auf Impulse zu beziehen, die von der Kammerbasis und zwar von den in ihr gelegenen Teilen der Atrioventrikularbündeln ausgehen.

Diese Automatie des Brückenbündels bildet den wesentlichsten Gegenstand einer von Engelmann (16) mitgeteilten Untersuchung, die ebenfalls an den altberühmten Versuch von Stannius anknüpft.

In ihrem ersten Teil beschäftigt sich diese Untersuchung mit der Zurückweisung der, auch von dem Referenten immer noch für möglich gehaltenen Annahme, dass der Herzstillstand, der der Abschnürung oder Abschneidung des Sinus venosus vom Atrium, also der ersten Stannius'schen Ligatur folgt, auf einer Reizung hemmender Elemente beruhe. Der stillstehende Herzstumpf zeigt nach Engelmann weder negative bathmotrope, noch dromotrope noch inotrope Erscheinungen, die für eine Vagusreizung sprechen könnten; denn die Anspruchsfähigkeit des Herzmuskels ist anfänglich sogar etwas gesteigert, die Leitfähigkeit ist ungeändert, die Energie der künstlich hervorgerufenen Pulse nur gelegentlich und zwar nur an den Atrien vorübergehend geschwächt. In diesem Umstand sowie in der auch von mir gewürdigten Tatsache, dass Atropinvergiftung den Erfolg der ersten Stannius-Ligatur nicht hindert, sieht Engelmann den Beweis dafür, dass nicht die Hervorrufung hemmender Kräfte, sondern die Abtrennung der den normalen Ursprungsort der Herzreize darstellenden venösen Ostien die Ursache jenes Stillstandes ist.

Gegen diese Deutung ist von mir im Anschluss an Heidenhain ein Einwand daraus hergeleitet worden, dass in vielen Fällen jener Stillstand nicht dauernd ist, sondern dass nach einiger Zeit der Herzstumpf seine Tätigkeit wieder beginnen kann. Engelmann sucht nun darzutun, dass diese erneute Pulsation, insoferne sie nicht etwa auf unvollkommener Ab-

quetschung des Sinus oder unvollständiger Fortnahme desselben beruht, tatsächlich in der Entwicklung automatischer Reize im Herzstumpfe ihren Grund habe. Und zwar ist es nach ihm das Übergangsgebiet zwischen Vorhöfen und Kammer, die Gegend des Atrioventrikulartrichters, der Brückenfasern, von der diese Pulse ihren Ausgang nehmen. Diese sind, wie durch das graphische Suspensionsverfahren sich nachweisen lässt, dadurch charakterisiert, dass der typische Ablauf des Herzschlages verändert ist. Die Vorhofssystole erfolgt nämlich jetzt entweder gleichzeitig oder nahezu gleichzeitig mit der Kammersystole, oder folgt ihr sogar erst nach¹⁾. Daraus folgt, dass die Ausgangsstelle der jetzt wirkenden Herzreize nicht im Vorhof liegen kann, da ja dann kein perverser Rhythmus vorhanden sein könnte, vielmehr eine genügende Pause zwischen Vorhof- und nachfolgender Kammersystole liegen müsste. Im Ventrikel selbst kann sie nicht liegen, da auch dafür die Dauer des Intervalls zwischen den Kontraktionen beider Abschnitte zu klein wäre; doch muss sie, wie die genauere Zeitmessung ergibt, dem Ventrikel näher liegen, als dem Vorhof. Somit gelangt Engelmann zu dem Schlusse, dass nur in den Brückenelementen der Herd dieser erneuten Tätigkeit gesucht werden könne.

Die auf embryonaler Stufe zurückgebliebenen Muskelfasern würden also dem Gesagten zufolge neben der Aufgabe, die peristaltische Welle vom Vorhof zur Kammer überzuleiten, auch die Fähigkeit besitzen, die fehlenden Sinuspulse zu ersetzen und einen neuen Ausgangspunkt für eine zwar abnorme, aber doch automatische und regelmässige Herztätigkeit abzugeben. Die Automatie dieser Elemente soll nach K. Brandenburg (8) durch Digitalinvergiftung derartig gesteigert werden, dass am sonst unverletzten Froschherzen eine vorübergehende Vagusreizung genügt, um die Schlagfolge desselben umzukehren, den Brückenfasern also die Führung zu übergeben, und dass es an einem so vergifteten Herzen gar nicht gelingt, durch die erste Stannius'sche Ligatur auch nur einen vorübergehenden Stillstand

¹⁾ Zu diesen Versuchen möchte ich mir die Bemerkung erlauben, dass der perverse Typus der Herzperioden, den Engelmann nach der Stanniusligatur beobachtet hat, in ähnlicher, wenn auch etwas anderer Weise auch von mir im Jahre 1884 nach Abklemmung des Herzens in der Sinus-Vorhofsgrenze beobachtet worden ist (Archiv f. [Anat. u.] Physiol. 1884. Suppl. Bd. S. 91). Ich fand, dass der seine Schläge wieder aufnehmende Herzstumpf derartig pulsierte, dass gewöhnlich ein Vorhofspuls erfolgte und „unmittelbar darauf, von ihm zeitlich nicht zu trennen“ der Kammerpuls erfolgte; dann schlug der Vorhof wieder ein- bis dreimal; also Vorhof-Ventrikel, Vorhof, Vorhof, Vorhof (s. Vers. XII). Erst nach längerer Pause folgte eine neue Periode. Meine Ausdrucksweise hätte präziser sein können, und da die graphische Registrierung bei diesen Versuchen unterblieben war, vermochte ich die vollständige oder nahezu vollständige Synchronie von Vorhof- und Kammersystole nur aus der direkten Beobachtung zu erschliessen. Das eigentümliche und von den Angaben Engelmanns abweichende Verhalten der Atrien bedürfte einer erneuten Untersuchung.

herbeizuführen. Vielmehr schlägt, wie Brandenburg findet, das Herz ohne Pause, aber im umgekehrten Rhythmus weiter.

Im gleichen Sinne verwertet auch ein anderer Schüler Engelmanns, Lohmann (61, 62) seine teils an Schildkröten, teils am Säugetierherzen (bei Doppelsuspension von Atrium und Ventrikel) gewonnenen Resultate. Mit diesen letzteren Versuchen ist für meine Darstellung die Anknüpfung an die oben erhobene Frage von der Kammerautomatie des Warmblüterherzens gegeben. Bekanntlich beginnt am Säugetierherzen während längerer Reizung des Vagus das anfangs stillstehende Herz wieder sich zu kontrahieren. Nach Lohmann ist auch hier die Schlagfolge eine perverse, indem bald Vorhof und Kammer gleichzeitig, bald die Kammer zuerst und dann der Vorhof pulsiert, bald endlich die Vorhof- und unmittelbar darauf die Kammersystole erfolgt. Die zeitlichen Verhältnisse dieser Aufeinanderfolge lassen auch hier die Brückenfasern als Ausgangspunkt dieser neuen Tätigkeit erkennen.

Nach Lohmann ist die Automatie der Brückenfasern im normalen Herzen latent; sie schläft für gewöhnlich, erwacht aber beim Ausbleiben der Sinusimpulse, sei es, dass Vagusreizung (beim Warmblüter und der Schildkröte) oder die erste Stanniusligatur (beim Frosch) dieses Ausbleiben verschuldet. Einmal erwacht, steigt sie allmählich an. Dieses Ansteigen soll durch die zunehmende Verkürzung der zwischen den einzelnen Ventrikel-Vorhofperioden liegenden Pausen bemerkbar werden.

Diese Hypothese über den Grund des Wiederbeginns und der allmählichen Frequenzzunahme der Herzschläge bei andauernder Vagusreizung dürfte doch wohl etwas gewagt sein. Soll sie gelten, so müsste vorerst der Nachweis geführt werden, dass unter dem Einfluss fortgesetzter Vagusreizung der für gewöhnlich führende Abschnitt des Herzens (beim Frosche der Venensinus) keine Impulse aussendet und selbst wirklich so lange stillsteht, wie die Reizung dauert. Ohne diesen Nachweis könnte man daran denken, den Wiederbeginn der Herzpulse einfach auf das trotz des fortdauernden Reizes allmählich geschehende Abklingen der Hemmungswirkung zurückzuführen. Der perverse Rhythmus bliebe dann freilich noch zu erklären. Der Erfolg der Vagusreizung ist schwerlich gleichbedeutend mit einer blossen Ausschaltung der Sinusimpulse; dass die Herzkammern direkt vom Vagus beeinflusst werden können, geht besonders aus den gleich zu erwähnenden Beobachtungen hervor.

Die automatischen Eigenschaften der Ventrikel des Säugetierherzens sind auch von H. E. Hering (33, 34) einer eingehenden Untersuchung unterworfen worden. Zur Isolation der Kammern von den Atrien diente die Durchschneidung des Brückenbündels (s. o.), oder es wurden die Atrien abgeschnitten oder abgeschnürt. Dass der unter solchen und ähnlichen Bedingungen schlagende, Vorhofsimpulse nicht mehr erhaltende Ventrikel wirklich automatisch ist, beweist Hering in erster Linie mittels der Methode der

Extrareize. Ihnen gegenüber verhalten sich die isolierten Kammern, im Gegensatz zu den nicht isolierten, ebenso, wie die Stellen des Herzens, an denen normalerweise die Herzreize ihren Ursprung nehmen, also wie Hohlvenen und Venensinus des Frosches oder die entsprechenden Teile der Venae cavae und des rechten Vorhofs beim warmblütigen Tier, d. h. es fehlt hier nach Eintritt der Extrasystole die kompensatorische Pause. Ferner weist Hering nach, dass — ebenfalls im Gegensatze zu dem normalen Verhalten der im Zusammenhang mit den Vorhöfen verbliebenen Ventrikel — die isolierten Kammern ganz wie die Stellen der Ursprungsreize ihre Schlagfrequenz mit der Temperatur ändern.

Dabei muss bemerkt werden, dass Hering ein solches Verhalten des normalen Warmblüterherzens voraussetzt, wie man es beim Froschherzen gefunden hat (Gaskell, Engelmann, ich selbst). Für das Warmblüterherz war aber bisher ein solcher Beweis nicht geliefert worden. Ich hatte diese Lücke schon lange empfunden und deshalb bereits im Jahre 1902 einen meiner Schüler, Herrn Prätorius, mit einer entsprechenden Untersuchung betraut. Obwohl damals bereits ganz klare Ergebnisse erlangt worden waren, gelang es aus äusseren Gründen nicht, die Untersuchung zum Abschluss zu bringen. Erst ihre Wiederaufnahme und Durchführung durch Adam (1) hat es möglich gemacht, wenigstens die wichtigsten Resultate vorläufig zu veröffentlichen. In der Tat stellte sich am ausgeschnittenen und künstlich gespeisten Säugetierherzen heraus, dass nur von einer begrenzten, etwa zwischen den Mündungen der beiden Hohlvenen gelegenen Stelle des rechten Vorhofes aus Wärme und Kälte die Tätigkeit des ganzen Herzens beeinflusst, dass dagegen an den beiden V. cavae, an den Herzohren, am ganzen linken Vorhof sowie an den beiden im Zusammenhang mit den Atrien pulsierenden Kammern Erwärmung und Abkühlung ohne jeden Einfluss auf die Schlagfrequenz war.

Dieser Nachweis scheint mir deshalb nicht ohne Belang zu sein, weil er erstens (nach dem Gaskell-Engelmannschen Prinzip) die Stelle der Ursprungsreize für das Säugetierherz fixiert, zweitens aber weil aus ihnen hervorgeht, dass das ausgeschnittene, unter künstlicher Speisung arbeitende Warmblüterherz nicht etwa abnorme Reize an Stellen entwickelt, die im unversehrten Herzen aller Wahrscheinlichkeit nach immer nur sekundär erregt werden.

Kehren wir nach dieser Abschweifung noch einmal zu den Versuchen von Hering zurück. Sie haben auch weitere bemerkenswerte Ergebnisse gebracht. Aus ihnen ist besonders hervorzuheben, dass die von den Vorhöfen funktionell oder auch ganz und gar getrennten und dissoziiert von ihnen schlagenden Kammern des Säugetierherzens — die Untersuchung erstreckte sich auf Katze, Hund, Kaninchen, Affe — noch unter der Herrschaft der regulierenden Herznerven, der Nervi vagi und der Nervi accelerantes stehen, so

dass ihre Pulse durch Reizung der ersteren verlangsamt und geschwächt, von den letzteren aus verstärkt und beschleunigt werden konnten. War nur die muskuläre Leitung zwischen Atrien und Ventrikeln aufgehoben (Durchschneidung des Brückenbündels), so beeinflusste die Erregung der regulatorischen Nerven sowohl die Vorhöfe als die Kammern, obwohl beide ganz unabhängig voneinander pulsierten.

Noch in anderen Beziehungen sind diese Studien Herings von Wichtigkeit. Durchschnitt er bei nicht aufgehobener muskulärer Verbindung zwischen Vorhöfen und Ventrikeln den Anteil der Akzeleransfasern, der zu den Kammern zieht und reizte er dann die Akzelerantes, so wurden zugleich mit der Beschleunigung und Verstärkung der Vorhofspulse auch die Kammerschläge zwar beschleunigt, aber nicht verstärkt. Daraus ist zu entnehmen, dass, solange die leitende Verbindung der Vorhof- und Kammermuskulatur besteht, wohl die chronotropen, nicht aber die inotropen Veränderungen der ersteren auf die Kammern übergehen, dass inotrope Wirkungen der akzelerierenden Herznerven somit nur durch direkten Einfluss auf den betreffenden Herzteil zustande kommen können. Aus dem, was wir über die physiologischen Eigentümlichkeiten des Herzmuskels wissen, war dieser Erfolg eigentlich vorherzusagen. Denn, wenn die Schlagfrequenz der Herzens von den Ausgangspunkten der Herztätigkeit, also von den Vorhöfen aus bestimmt wird, so muss deren Schlagbeschleunigung auch ein beschleunigtes Schlagen der Kammern zur Folge haben. Ist es andererseits aber richtig, dass die Schlagstärke des Herzens nur von seinem augenblicklichen Erregbarkeitszustand, nicht aber von der Reizstärke beeinflusst wird, und trifft dieses Bowditchsche Gesetz — was sicher vorausgesetzt werden darf — nicht nur für künstliche Reize, sondern auch für die natürlichen Leitungsreize zu, so muss es für die Energie der Kammerschläge ganz bedeutungslos sein, ob die sie anregenden Vorhofspulse kräftig oder schwach sind.

Erfahren wir daher aus diesen Befunden auch nicht gerade etwas ganz Neues, so bestätigen sie doch unsere Erwartungen und zeigen, dass gewisse gegenwärtig herrschende Grundanschauungen richtig sind und sozusagen die Probe aufs Exempel vertragen.

XIII.

Über das Zusammenwirken der Rückenmarksreflexe und das Prinzip der gemeinsamen Strecke.

Von

C. S. Sherrington, Liverpool.

Mit sechs Abbildungen im Text.

L i t e r a t u r.

1. 1662. Descartes, K., De Homine, Ausgabe von Schnyl, Leiden 1662, reproduziert eine Zeichnung von Descartes selbst von der Einrichtung des neuromuskulären Mechanismus, welcher antagonistische Muskeln reguliert, wobei die gewählten Muskeln die laterale Recti des Augapfels sind. Ausgabe von de la Forge, Amsterdam (Elsevir) 1677, mit Anmerkungen versehen und mit 5 Figuren Descartes Text betreffs der antagonistischen Taxis der Augenmuskel illustrierend; S. 28—53.
2. 1823. Bell, C., The Anatomy and Physiology of the Human Body by J. and C. Bell, 7th edition, corrected by C. Bell; die zitierte Stelle erscheint als eine Fussnote, S. 110 unter der Abteilung des vierten Nervens. Auch, 1823, C. Bell, Phil. Trans. Roy. Soc. Lond.
3. 1847. Traube, J., Med. Zeitung des Vereins f. Heilk. 5.
4. 1861. Rosenthal, J., Compt. rend. 1, 754.
5. — Untersuch. z. Naturlehre. 8, 312.
6. — Die Atembewegung und ihre Beziehungen zum Nervus vagus. Berlin, A. Hirschwald.
7. 1863. Setschenow, J., Physiologische Studien über die Hemmungsmechanismen für die Reflextätigkeit des Rückenmarkes im Gehirn des Frosches. Berlin, Hirschwald.
8. 1863. — Ann. des Sciences naturelles. 19, 109.
9. 1864. — Zeitschr. f. path. Med. 23. Nr. 6.
10. 1865. — Ibid. 26, 292.
11. 1865. Goltz, F., Zentralbl. f. d. med. Wiss. S. 705.
12. 1868. Hering, E., Die Selbststeuerung der Atmung durch den Nervus vagus. Wiener Akad. 57. II. Abt.
13. 1868. Breuer, J., Dasselbe. Wiener Akad. 58. II. Abt.
14. 1868. Goltz, F., Beiträge zur Lehre von den Funktionen der Nervenzentra des Frosches. Berlin.
15. 1874. Goltz, F. und Freusberg, A., Pflügers Archiv. 8, 460.
16. 1875. — — Ibid. 10, 174.

17. 1875. Freusberg, A., Archiv f. exp. Path. u. Pharmakol. 111, 17 n. s.
18. 1874. Stirling, W., Ludwigs physiol. Arbeiten. S. 245.
19. 1875. Erb, W., Berl. klin. Wochenschr. Nr. 26.
20. — Archiv f. Psych. u. Nervenkrankheiten. 5, 792.
21. Westphal, C., Archiv f. Psych. u. Nervenkrankheiten. 5, 803.
22. 1876. Wundt, W., Über den Reflexvorgang und das Wesen der zentralen Innervation. Stuttgart, Enke.
23. 1877. Romanes, J., Philosoph. transact. Roy. Soc. London. 167.
24. 1880. — Ibid. 170.
- 24a. 1877. Exner, S., Archiv f. Physiol. S. 567.
25. 1877. Langendorff, O., Archiv f. Anat. u. Physiol. S. 96.
26. 1877. — Ibid. S. 435.
27. 1879. Spode, O., Ibid. S. 115.
28. 1878. Tschiriew, S., Archiv f. Psychiatr. u. Nervenkrankheiten. 8, 689.
29. 1879. Ott, J., Journal of Physiol. 2, 48.
30. 1881. — Ibid. 3.
31. 1881. Goltz, F., Verrichtungen des Grosshirns, Strassburg.
32. 1881. Kronecker, H. und Meltzer, S. J., Archiv f. Physiol. S. 465.
33. 1881. — — Monatsbericht d. Berl. Akad. d. Wiss. Feb. 24.
34. 1883. — — Archiv f. Physiol. Suppl. Bd., S. 328.
35. 1883. Meltzer, S. J., Ibid. S. 209.
36. 1880. Wundt, W., Physiologische Psychologie, Grundzüge der.
37. 1881. Bubnoff, N. und Heidenhain, R., Pflügers Archiv. 26, 137.
38. 1881. Munk, H., Archiv f. Physiol. S. 553.
39. 1881. Heidenhain, R., Pflügers Archiv. 26, 546.
40. 1881. Gad, J., Archiv f. Physiol. S. 566.
41. 1882. Exner, S., Pflügers Archiv. 28, 487.
42. 1884. Gad, J., Tagebl. d. Versamml. deutsch. Naturf. und Ärzte.
43. 1884. Schreiber, J., Deutsches Archiv f. klin. Med. 35, 254.
44. 1885. Jendrassik, E., Neurol. Zentralbl. S. 412.
45. 1885. Beaunis, H., Compt. rend. 100, 918.
46. 1887. Gad, J., Archiv f. Physiol. Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin, Juni, S. 468.
47. 1887. Exner, S., Archiv f. Physiol. S. 507.
48. 1888. Hering, E., Zur Theorie der Vorgänge in der lebendigen Substanz, Prag.
49. 1888. Lombard, W. P., Amer. Journ. of Physiol. S. 8.
50. 1888. Bowditch, H. P., Boston Med. and Surg. Journ. Nr. 22.
51. 1889. Lombard, W. P., Archiv f. Physiol. Suppl. Bd., S. 292.
52. 1889. Beaunis, H., Archives d. physiol. norm. et pathol. S. 55.
53. 1889. Gad, J. und Joseph, M., Archiv f. Physiol. S. 199.
54. 1890. Bowditch, H. P., and Warren, J. W., Journ. of Physiol. 11, 25.
55. 1890. Haycraft, J. B., Brain. 12, 516.
56. 1891. Sternberg, M., Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wiss. in Wien. 100, Abt. 3. S. 282.
57. 1892. Beevor, C. E., Brain, Part. 53, 5.
58. 1892. Sherrington, C. S., Journ. of Physiol. 13, 621.
59. 1893. Sternberg, M., Die Sehnenreflexe. Leipzig und Wien.
60. 1894. Nagel, W., Pflügers Archiv. 57, 495.
61. 1894. Exner, S., Entwurf zu einer physiologischen Erklärung der psychischen Erscheinungen. Leipzig u. Wien.
62. 1894. Sherrington, C. S., Journ. of Physiol. 17, 27. Nr. 1.
63. 1895. Hering, H. E., Zeitschr. f. Heilk. 16.
64. 1895. Fano, G., Arch. ital. d. Biol. 24, 438.
65. 1895. Münzer und Wiener, Prager med. Wochenschr. S. 481.
66. 1896. Bickel, A., Pflügers Archiv. 65.
67. 1896. Hering, H. E., Prager med. Wochenschr. Juli.

68. 1896. Hering, E., Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 88.
69. 1897. — Pflügers Archiv. 65.
70. 1897. — Ibid. 68.
71. 1897. Bethe, A., Archiv f. mikrosk. Anat. 50, 452.
72. 1897. Foster, M. und Sherrington, C. S., Textbook of Physiol. 3. London.
73. 1897. Sherrington, C. S., Proceed. Roy. Soc. London. 60, 365.
74. 1897. Hering, H. E. und Sherrington, C. S., Pflügers Archiv. 68.
75. 1897. Hering, H. E., Neurol. Zen. bl. Nr. 23.
76. 1897. Bickel, A., Rev. med. d. l. Suisse romande.
77. 1897. Hofbauer, L., Pflügers Archiv. 68.
78. 1898. Hering, H. E., Pflügers Archiv. 70.
79. 1898. Verworn, M., Beitr. z. Physiol. d. Zentralnervensystems. Jena.
80. 1898. Sherrington, C. S., Journ. of Physiol. 22, 819.
81. 1898. — Philosoph. Trans. Roy. Soc. London. 190.
82. 1898. Topolanski, A., v. Graefe's Archiv. 46, 452.
83. 1898. Bethe, A., Archiv f. mikrosk. Anat. 51.
84. 1898. Tschermak, A., Archiv f. Anat. u. Physiol. (Anat. Abt.) S. 291.
85. 1898. Goldscheider, A., Die Bedeutung der Reize für Pathologie und Therapie im Lichte der Neuronlehre. Leipzig.
86. 1899. Steinach, E., Pflügers Archiv. 78, 291.
87. 1899. Hering, E., Zur Theorie der Nerventätigkeit. Leipzig.
88. 1899. Demoor, J., Ann. Soc. roy. d. Sciences, Bruxelles. 8.
89. 1899. Uexküll, J. von, Zeitschr. f. Biol. 37, 381.
90. 1899. Moore, B. und Reynolds, H. W., Physiol. Zentralbl. 12, 501.
91. 1899. Hering, H. E., Wiener klin. Wochenschr. Nr. 33.
92. 1899. Loeb, J., Vergleichende Gehirnphysiol. Leipzig.
93. 1899. Meltzer, S. J., Newyork. med. Journ. May 13, 20 u. 27.
94. 1899. Barker, L. F., The Nervous System, Newyork.
95. 1899. Sherrington, C. S., The Spinal Animal (Marshall Hall Oration). Med. Chirurg. Trans. London. 82.
96. 1899. Beer, Th., Bethe, A. und Uexküll, J. von, Biolog. Zentralbl. 19, Nr. 15.
97. 1899. Zwaardemaker, H. und Lans, L. J., Zentralbl. f. Physiol. 18, 325.
98. 1900. Bickel, A., Archiv. f. Physiol.
99. 1900. Biedermann, W., Pflügers Archiv. 80.
100. 1900. Sherrington, C. S., Schäfers Textb. of Physiol. 2. 'Spinal Cord'.
101. 1900. Verworn, M., Archiv f. Physiol. Suppl. Bd.
102. 1900. — Das Neuron in Anat. u. Physiol. Jena.
103. 1900. Merzbacher, L., Pflügers Archiv. 81.
104. 1900. Uexküll, J. von, Zeitschr. f. Biol. 39.
105. 1900. Baglioni, S., Archiv f. Physiol. Suppl. Bd., S. 193.
106. 1901. Langendorff, O., Die physiologischen Merkmale der Nervenzelle. Rostock.
107. 1901. Loeb, J., Comparative Physiology of the Brain. London.
108. 1901. Langley, J. N., Journ. of Physiol. 27, 224.
109. 1901. Sherrington, C. S. und Fröhlich, Alf., Journ. of Physiol. 28, 14.
110. 1901. Clegghorn, A. und Stewart, C. S., Amer. Journ. of Physiol. 5.
111. 1901. Merzbacher, L., Pflügers Archiv. 88.
- 111a. 1901. Mislawski, A., Physiolog. Zentralbl.
112. 1902. Macdongall, W., Mind. 11, N. F. Nr. 43.
113. 1902. Johnston, I. B., Journ. of Compar. Neurol. 12, 87.
114. 1902. Macdonald, J. S., Thompson-Yates Reports. Liverpool. 4, 213.
115. 1902. Hering, H. E., Ergebn. d. Physiol. 1. Jahrg. Biophysik. S. 503.
116. 1902. Seemann, J., Pflügers Archiv. 91, 313.
117. 1902. Bois-Reymond, R. du, Archiv f. Physiol. Suppl. Bd. S. 27.
118. 1902. Magnus, R., Mitteil. a. d. zool. Stat. Neapel. 15.

119. 1902. Yerkes, R. M., Amer. Journ. of Physiol. 6, 440.
120. 1902. Monakow, C. von, Ergebn. d. Physiol. 1. Jahrg. Biophysik. S. 563.
121. 1902. Babák, E., Pflügers Archiv. 93, 134.
122. 1902. Münzer und Wiener, Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 12, 241.
- 122a. 1902. Schenk, F., Würzburger Abhandl. aus dem Gesamtgeb. prakt. Med. 2, 133.
123. 1903. Baglioni, S., Verworns Zeitschr. 2, 556.
124. 1903. — Zentralbl. f. Physiol. Nr. 23. cf. Mislawski Ebenda, 1901.
125. 1903. Bickel, A., Mechanismus der nervösen Bewegungsregulation. Stuttgart.
126. 1903. Herrick, C. J., Journ. of Comparat. Neurol. 12, 121.
127. 1903. Sherrington, C. S. und Laslett, E. E., Journ. of Physiol. 29, 58.
128. 1903. Sherrington, C. S., Journ. of Physiol. 30, 39.
- 128a. 1903. Bonnier, P., Nouveau Syndrome bulbaire. Presse med. Nr. 14.
129. 1903. Ingbert, C. (Donaldsons Lab.), Journ. of Comparat. Neurol. 13, 53.
130. 1903. — Ibid. 13, 209.
131. 1903. Parker, G. H., Amer. Journ. of Physiol. 10, Nr. 1.
132. 1903. Loeb, J., Univ. California Publicat. (Physiology).
133. 1903. Fano, G., Arch. ital. d. physiol.
134. 1903. Philippson, M., Compt. rend. Acad. d. Sciences. Paris.
135. 1903. Yerkes, R. M., (with Ayer, J. B.), Amer. Journ. of Physiol. 9, 279. Nr. 5.
136. 1903. — Mark Anniv. Volume. Harvard Coll. p. 359.
137. 1903. — Harvard Psychol. Studies. 1, 565.
138. 1903. Fröhlich, Alf., Pflügers Archiv. 95.
139. 1903. Philippson, M., Bull. Acad. Roy. Belgique.
140. 1903. Macdougall, W., Brain. Pt. 102. S. 153.
141. 1903. Bethe, A., Allgem. Anat. u. Physiol. d. Nervensyst. Leipzig.
142. 1904. Zwaardemaker, H., Arch. internat. d. physiol. 1, 1.
143. 1904. Sherrington, C. S., Proc. Physiol. Soc. Journ. of Physiol. 31. Nr. 3. XVII.
144. 1904. Baglioni, S., Verworns Zeitschr. 4, 113.
145. 1904. Biedermann, W., Pflügers Archiv. 102.
146. 1904. Woodworth, R. S. and Sherrington, C. S., Journ. of Physiol. 31, 234.
147. 1904. Yerkes, R. M., Biolog. Bulletin. 6, 84.
148. 1904. — Journ. of Comparat. Neurol. et Psychol. 14, 124.
149. 1904. Edinger, L., Vorles. ü. d. Bau d. nervös. Zentralorgane. 6. Aufl. Leipzig. Vogel.
150. 1904. Fröhlich, Alf., Pflügers Archiv. 103.
151. 1904. Baglioni, S., Arch. d. Fisiologia. 1, 575.
152. 1904. Rynberk, G. van, Arch. d. Farmacol. Sperim. 3. Nr. 7.
153. 1904. Hyde, I., Americ. Journ. of Physiol. 10.
154. 1904. Carlson, A. J., Pflügers Archiv. 101.
155. 1904. Bethe, A., Deutsche med. Wochenschr. Nr. 33.
156. 1904. Pawlow, J. P., Ergebn. d. Physiol. 3. Jahrg. I. Abt. S. 177.
157. 1904. Philippson, M., 6^{te} Cong. internat. d. physiologistes, Bruxelles.
158. 1904. Sargent, P. E., Bulletin of Comparat. Zool. Harvard Coll. 45. S. 131.
159. 1904. Sherrington, C. S., Address. Sect. Physiol. Brit. Ass. Reports Cambridge.
160. 1904. Bonnier, P., Le Sens des Attitudes, Paris.
- 160a. 1904. Jenkins and Carlson, Journ. of Comp. Neurol. 14, 85.
161. 1905. Sherrington, C. S., Proc. Roy. Soc. London. 76, 161 and 269: also previous 'Notes' in Bde. 52, 53, 60, 61, 64 u. 66.
162. 1905. Biedermann, W., Pflügers Archiv. 107, 1.
163. 1905. Yerkes, R. M., Pflügers Archiv. 107, 207.
164. 1905. Macdonald, J. S., Proc. Roy. Soc. 76.
165. 1905. Bottazzi, F., Gazzetta Internaz. d. Medic. 8. April.
166. 1905. Philippson, M., Hegers Travaux d. Laborat. d. physiologie 7. Nr. 2 (Institut Solvay, Bruxelles).
167. 1905. Carlson, A. J., Amer. Journ. of Physiol. 13, 351.

Der vorliegende Essay erhebt nicht Anspruch darauf die Literatur vollständig zu bringen oder als eine historische Übersicht zu gelten; er ist vielmehr eine Skizze, in welcher versucht wird die Regeln darzulegen, welche aus dem Zusammenwirken der Rückenmarksreflexe ableitbar erscheinen. Da diese, meine hier in Umrissen vorgebrachten Deutungen natürlich teilweise identisch sind mit dem was andere und frühere Beobachter enträtselt haben, so wird nützlicherweise eine kurze historische Übersicht vorausgeschickt. Diese Übersicht kann um so kürzer sein, als hinsichtlich der Hemmung beim Zusammenwirken der Reflexe vor 3 Jahren (1902) in diesen Ergebnissen ein klarer historischer Überblick von H. E. Hering vorlag. In diesem folgenden kurzen Essay habe ich viel seinem Artikel zu verdanken, aber ich werde auch ausserdem noch einige Fragen zu berühren haben, wie z. B. die Bahnung, welche ausserhalb seines Themas lagen.

I.

Bei der spinalen Koordination spielt vermutlich die Hemmung eine gleiche Rolle wie die Erregung. Ch. Bell (2) scheint am frühesten (1823) Hemmung in einem Muskel als Begleiterscheinung mit Erregung in einem anderen beobachtet zu haben. Descartes in seinem „De Homine“ (1662) hat in beträchtlicher Länge die mit der Zusammenziehung seines Antagonisten einhergehende Erschlaffung eines Muskels auseinandergesetzt. Er lieferte Figuren, welche die vermutliche Natur des in Frage kommenden neuromuskulären Mechanismus illustrieren sollten, indem er hauptsächlich die Seitenbewegung des Augapfels als Beispiel nahm. Er nahm an, dass die „Hemmung“ (wie seit Webers fundamentaler Entdeckung der Vagushemmung des Herzens der Prozess jetzt genannt wird), in dem Muskel d. h. „peripher“ stattfand. Bell (2) scheint sich auch die Hemmung „peripher“ gedacht zu haben, denn er schrieb „wenn wir annehmen, dass der Einfluss des vierten Nerven, bei gewissen Gelegenheiten, der ist, eine Erschlaffung des Muskels, zu welchem er geht, herbeizuführen, so muss der Augapfel nach oben gerollt werden.“ Nach Traubes (3) Entdeckung (1847), dass Reizung des zentralen Endes des Vagus Stillstand der Atembewegung hervorruft, führte weitere Forschung dazu, dass von dem N. laryngeus als von einem hemmenden Nerv des Zwerchfells (J. Rosenthal, 1861 [4, 6]) gesprochen wurde und zu der Ansicht, dass es afferente Nerven gibt, welche spezifisch hemmend wirken. Die Arbeit von Setschenow ([7] 1863) führte ferner zu der Ansicht, dass gewisse Zentren in dem Gehirn die besondere Funktion haben, die Reflextätigkeit des Rückenmarkes zu hemmen. 1868 offenbarten Untersuchungen von Hering (12) und Breuer (13) einen Reflex „die Selbststeuerung“ der Atembewegungen; es wurde erkannt, dass die afferenten Wege unter dem Einflusse der normalen Erregungsweise die Einatmung hemmen und gleichzeitig die expiratorische Tätigkeit begünstigen. Ein Jahr später hat Goltz

(14), welcher vorher „der Flut der hemmenden Nerven widerstrebte“, obwohl er die Physiologie mit einer Anzahl von Reflexhemmungen bereichert hat, darauf bestanden, dass im Gegensatz zu der Ansicht der spezifisch hemmenden Gehirnnerven „ein Zentrum, welches einen bestimmten Reflexakt vermittelt, an Erregbarkeit für diesen einbüsst, wenn es gleichzeitig von irgendwelchen anderen Nervenbahnen aus, die an jenem Reflexakt nicht beteiligt sind, in Erregung versetzt wird.“ In naher Beziehung zu der Ansicht und der Arbeit von Goltz steht diejenige von Freusberg ([15, 16] 1874—75). Er schrieb (16): „Diejenigen Reize verstärken gegenseitig ihre Wirkung auf ein und dasselbe Zentrum, welche, jeder für sich, dessen Tätigkeit erzeugen; hingegen unterdrücken diejenigen Reize die Wirkung eines anderen Reizes, welche für sich allein andere Zentren zur Erregung und Tätigkeit bringen“. Er schloss (16) aus seinen Untersuchungen, „dass nichtlokal begrenzte Hemmungszentren, weder im Rückenmark, noch in höheren Zentralteilen vorhanden sind, dass vielmehr jeder sensible Reiz in jedem Punkte des Rückenmarks die Hemmung zu besorgen vermag.“

Andererseits zeigte Langendorff ([25, 26] 1877) die erhöhende Wirkung des Lichtabschlusses auf die spinalen Reflexe des Frosches. Er folgerte aus seinen Versuchen, dass der Mechanismus der Reflexhemmung „ihre äussere Anregung durch die Sinne, vornehmlich durch den Gesichtssinn erhalten“. Dies eröffnete ein neues Feld für das Studium des Zusammenwirkens der zentripetalen Impulse, ein Feld, welches besonders jetzt Früchte trägt.

1875 erschienen fast gleichzeitig die Veröffentlichungen von Erb (19, 20) und Westphal (21) über das Kniephänomen. Ob dies wirklich ein Reflex ist oder nicht, ist noch eine Streitfrage geblieben, aber es wird doch zugestanden, dass es von einem Reflexbogen abhängt. Im weiteren Verfolg kam der Einfluss, welche eine Anzahl von spinalen, subkortikalen und kortikalen Reaktionen auf dies Phänomen ausüben, ans Licht (e. g. Schreiber [43, 1884], Jendrassik [44, 1885], Lombard [49, 51, 1888], Bowditch [50, 54] und Warren [1888] und andere). In manchen Fällen war der Einfluss erregend, in anderen hemmend und in manchen Fällen zeigte sich die Erhöhung oder Depression von dem Zeitverhältnis zwischen der beeinflussenden Reaktion und dem Kniestoss abhängig (54). Tschiriew (28) weist darauf hin (1878), dass die Durchschneidung des N. ischiadicus den Stoss erhöht, und Sternberg ([56] 1891), dass Reizung des zentralen Endes des homonymen Ischiadicus den „Stoss“ unterdrückt, während ähnliche Reizung des gekreuzten Ischiadicus den Stoss steigert. Ein Teil des Interesses, welches sich an das Kniephänomen knüpft, liegt in dem Einblick, welchen es in das Zusammenwirken der nervösen Bogen mit dem Streckbogen des Knies gewährt. Einen ausgezeichneten systematischen Bericht darüber hat Sternberg mit vollständigen literarischen Referenzen bis 1893 gegeben (59)¹⁾.

¹⁾ Für neuere (aber nicht vollständige) Literaturnachweise siehe Schäfers Physiologie, „Spinal-Cord“, Vol. II, 1900.

In der Zwischenzeit 1881—1883 stellten Kronecker und S. J. Meltzer (32, 33, 34, 35) die Tatsache der Reflexhemmung der Kardia des Magens fest, und dass jeder folgende Schluck das Auftreten der Kontraktion in dem mittleren und unteren Teil des Ösophagus hemmt, wobei die Hemmung bulbär und der afferente Nerv der Glosso-pharyngeus ist. Hier, sowie in der Hering-Breuerschen Selbststeuerung der Atmung, wird klar gezeigt, dass die Hemmung ein normaler Teil eines normalen Mechanismus ist.

Wundt (22, 36) betrachtete bei seiner Darlegung im Jahre 1880 die Hypothese von den spezifischen Hemmungszentren durch die Argumente von Goltz als gestürzt und sprach, den Ideen von Goltz sich anschliessend, von „Interferenz der Reizungen“, eine Auffassung, die augenscheinlich derjenigen von Freusberg ähnelt, welcher schrieb (16): „Die Tätigkeitsleistung sowohl als die Erregbarkeit eines Zentrums resultiert also aus der Summe, der ihm zugehenden und früher zugegangenen Reize, vermindert um die Beeinflussung seitens der jeweilig durch andere Reize erzeugten Erregung anderer Zentren“. Indem er das Wort „Interferenz“ brauchte, war Wundt sorgsam darauf bedacht hinzuweisen (36), dass es nicht die Bedeutung hätte, „sich die hemmenden Wirkungen als eine der Interferenz der Licht- oder Schallschwingungen analoge Interferenz oszillatorischer Reizbewegungen vorzustellen, bei der sich die zusammentreffenden Reizwellen ganz oder teilweise auslöschen.“

Obgleich es nicht streng genommen in den Rahmen dieser Übersicht gehört die direkte künstliche Reizung der Nervenzentren zu behandeln, so kann ich es doch nicht unterlassen, auf den Einblick in das Zusammenwirken der nervösen Reaktionen hinzuweisen, welcher in den Jahren 1881—1882 durch die Beobachtungen von Bubnoff und Heidenhain (37) und von Exner gewonnen wurde. Ersterer untersuchte beim narkotisierten Hunde die Interaktion zwischen direkter Reizung der Hirnrinde und Hautreizung. In manchen Fällen trat Verstärkung, bei anderen Hemmung ein. „Vergleicht man“, schrieben sie, „die Einwirkung schwacher sensibler Reizung auf die ruhende und auf die tätige Ganglienzelle, so ergibt sich als gemeinsamer Gesichtspunkt, dass jene Reizung jedesmal diejenigen Vorgänge in höherem Grade verstärkt, welche im Augenblicke weniger entwickelt sind: in der ruhenden Ganglienzelle die der Erregung, in der tätigen, die der Hemmung zugrunde liegenden Prozesse. Dadurch wird der jedesmal bestehende Zustand der Zelle aufgehoben und in den gegenteiligen verwandelt.“ Die Arbeit von Exner (41) kombinierte auch Rindenreizung und Reizung des Fusses. Von den gewonnenen Resultaten wurde hauptsächlich auf die Bahnung Gewicht gelegt. „Die mitgeteilten Erfahrungen über Bahnung zeigen, dass sich eine Zusammengehörigkeit der verschiedenen Anteile des Zentralnervensystems nachweisen lässt. Denn die Reizung der linken Vorderpfote, der linken oder rechten Hinterpfote, der Grosshirnrinde oder des Nervus acusticus,

alle bewirken Bahnungen in jenen Zentralteilen, welche bei einer Reflexzuckung der rechten Vorderpfote in Aktion treten (41).“ Eine systematische Darlegung seiner Ansichten über Interaktion der nervösen Reaktionen gibt Exner in seinem „Entwurf“ ([61] 1894). „So wie eine Erregung im Zentralnervensystem den Ablauf einer anderen Erregung schwächen oder gänzlich hemmen kann, können auch Erregungen fördernd auf den Ablauf anderer wirken, indem sie gleichsam die Bahn frei machen. Ich habe deshalb die Erscheinung „Bahnung“ genannt.“ „Unter Hemmung kann sowohl Verzögerung des Auftretens als Verlangsamung des Verlaufes, als auch vollständige Unterdrückung verstanden sein.“ Sehr sinnreich und interessant ist der Gebrauch, den er von der interzentralen Bahnung und Hemmung in der Analyse von gewissen „aufeinanderfolgenden Bewegungs-Kombinationen“ macht. Exner weist auf eine nahe Verbindung zwischen der Bahnung eines Reizes für einen nächsten und der Summation der Reize (Stirling [18]) eine für das Verständnis beider wichtige Verwandtschaft hin. Im Jahre 1898 schrieb A. Tschermak (84) in Beziehung auf die Tektonik des Nervensystems eindringlich wie folgt: „Dadurch geht aus verschiedenen Bahnen zugleich eine neue gemeinsame hervor, welche sowohl auf jedem einzelnen jener verschiedenen Wege, als auch zugleich von verschiedenen Seiten in bestimmter Weise erregt werden könnte; im letzteren Falle könnte irgendwelche Änderung des einseitig auslösbaren Effektes eventuell auch eine Hemmung desselben (eventuell auf Grund von „Interferenz“) resultieren. Ein Verhalten von der eben geschilderten Weise scheinen Zellen des Thalamus darzubieten, welche sich an Kollateralen sowohl aus der Hinterstrang-Grosshirnleitung, als auch der Kleinhirn-Bindearm Grosshirnbahn anschliessen dürften. Sobald sich an die Verzweigungen von Systemen, welche differenten Bahnen von derselben Bauart bzw. Leitungsrichtung angehören, überhaupt nur ein gemeinsamer Komplex homologer Folgezellen, also nur ein gemeinschaftliches System anschliesst, ergibt sich eine Verschmelzung, eine Konfluenz von Bahnen in ein gemeinsames Leitungsglied.“ „Der Beginn eines neuen Systems innerhalb einer Bahn — was man früher die Unterbrechung einer Bahn durch graue Substanz nannte — bedeutet also unter anderem das Bestehen von Beeinflussbarkeit einer Bahn, z. B. im Sinne einer Hemmung oder eines Reflexes, an jener Stelle, welche den Zelleibern des neuen Systems entspricht.“ Goldscheider (85), der im selben Jahre schrieb, leugnet das Vorhandensein der spezifischen Hemmungsbahnen, er fügt gleichzeitig hinzu: „Von prinzipieller Wichtigkeit ist nun gerade das genügend festgestellte Moment, dass nicht etwa nur bestimmte Reizungen oder die Reizungen bestimmter Nervenbahnen bahnende oder hemmende Wirkungen entfalten, sondern dass diese Eigenschaft allen Erregungen und allen Nervenbahnen zukommt.“

Im folgenden Jahre erschien S. J. Meltzers (93) umfassende Übersicht über die Hemmung. Am Schlusse derselben schrieb er: „Die Hemmung

setzt einfach vorhergehende Tätigkeit voraus. In der Ruhe erschlaffte Skelettmuskel können keine Hemmung aufweisen. Es ist daher eine sehr mühsame Aufgabe gewesen, unzweifelhafte Beispiele der Reflexhemmung in den Muskeln festzustellen. Jedoch ist die Lage seit der Entdeckung des Zustandes der „Enthirnungstarre“ (decerebrate rigidity) (73, 80) geändert. Hierbei sind die Muskeln in ruhender Kontraktion und eine periphere Reizung bewirkt Hemmung. Unser gewöhnlicher Begriff der natürlichen Wirkung eines Reizes wird eine Änderung erfahren; die Reflexhemmung wird fortan auf einer gleichen Stufe mit der Reflexkontraktion stehen.“

Ich selbst hatte im Jahre 1900 (100) unter dem Eindruck einer Anzahl von Beispielen von spinalen Reflexen, in welchen ich als Endresultat des Reflexes (73, 80, 161) Erregung eines Muskels oder einer Muskelgruppe, verbunden mit zentraler Hemmung eines anderen Muskels oder Muskelgruppe — z. B. in „reziproker Innervation von antagonistischen Muskeln“ — gefunden hatte, eine kurze Übersicht in Schäfers „Text-book“ gegeben, wie folgt: „Der Antrieb zur Tätigkeit der funktionellen Gruppe A der motorischen Einheiten scheint verknüpft zu sein mit der Hemmung der funktionellen Gruppe B, deren Muskeln zu denen durch A innervierten antagonistisch sind. Durch welchen Mechanismus das gewährleistet wird, ist nicht klar. Gruppe A kann nicht nur einen Weg zu den Muskeln, sondern auch zu den Nervenzellen der Gruppe B haben, auf welchem er die Tätigkeit der letzteren hemmen kann. Auch kann jede spinale Strecke, die in A einmündet, mittelbar oder unmittelbar in B einmünden, und während A erregt wird, B hemmen. Dieses letztere muss nicht notwendigerweise zwei verschiedene Arten der Störungen in den Strecken, die sich nach A und resp. B eröffnen, in sich einschliessen; ein Unterschied in dem Zustande, der in dem betreffenden Augenblicke in den A und B motorischen Einheiten vorherrscht, kann eine verschiedene Reaktion auf einen und denselben, ähnlich auf beide einwirkenden äusseren Einfluss bestimmen. Was auch immer die detaillierte Erklärung davon sein mag, so ist es doch gewiss, dass Koordination ein aller Reflexfähigkeit des unvergifteten Rückenmarks gemeinsamer Charakter ist und dass diese Koordination in grossem Umfange durch reziproke Innervation zum Ausdruck gelangt.“ In demselben Jahre erschien Verworn's (101) experimenteller Beweis, dass der Prozess der Hemmung bei dieser reziproken Innervation sich nicht auf die Axone (motorische Nerven) der motorischen Neurone ausdehnt. Hierdurch scheint mir die erste von den beiden Arten der Wirkungsweise, welche ich, wie oben erwähnt, vorzuschlagen mir erlaubte, unmöglich oder ausserordentlich unwahrscheinlich zu werden; aber die zweite bleibt bestehen.

H. E. Hering ([115] 1902) beschliesst seinen obenerwähnten Artikel über intrazentrale Hemmung, nachdem er eine Übersicht der Tatsachen gegeben hat, in seiner gewöhnlichen klaren Weise wie folgt: „Die vermittelt das zentrale Nervensystem zu der Skelett-Muskulatur in Beziehung stehenden

zentripetalen oder intrazentralen Nervenfasern — Koordinationsfasern — besitzen eine doppelte Funktion; d. h. sie vermögen Muskeln in und andere Muskeln ausser Tätigkeit zu setzen, bzw. ihr in Intätigkeittreten zu verhindern. Diese doppelte Funktion lässt sich durch die Annahme erklären, dass jede dieser Nervenfasern ein doppeltes Wirkungsende besitzt. Vermöge der einen Endigungsweise setzt die Koordinationsfaser Muskeln in Tätigkeit, vermöge der anderen Endigungsweise andere Muskeln ausser Tätigkeit, bzw. verhindert sie ihr Intätigkeittreten. Die erstgenannte Funktion tritt schon bei schwächerer Erregung der Koordinationsfaser auf als die letztgenannte.“

In demselben Jahre erschien, in bezug auf die oben erwähnte „reziproke Innervation“, eine eingehende Kritik von R. du Bois-Reymond (117), hauptsächlich, so schien es, gegen meine Befunde gerichtet. Bei der Wiederholung von Versuchen, die von mir als Beweis für die „reziproke Innervation“ angesehen wurden, erhielt R. du Bois-Reymond ähnliche Resultate, war aber mit Rücksicht auf verschiedene von ihm angestellte Erwägungen nicht in der Lage, sie als überzeugend oder allgemeingültig anzunehmen. Er schliesst: „Statt ein unmögliches „Gesetz der reziproken Innervation“ (der Ausdruck „Gesetz“ ist jedoch nirgends von mir angewandt worden), „zu begründen, deuten Sherringtons Versuche vielmehr den Mechanismus an, durch den sich die Innervation der gesamten Muskulatur in jedem Augenblicke, zwar völlig regellos, aber mit um so vollkommenerer Zweckmässigkeit, dem bestehenden Bedürfnis anpasst“.

Im Laufe der Jahre hat sich das Studium des Zusammenwirkens der Reflexe — im weiteren aber nicht exakteren Sinne vom „Reflex“ — so ausgedehnt, so dass es drei weit voneinander getrennte Gebiete einnimmt. Von diesen liegen zwei ausserhalb des engen Rahmens dieses Essay, nämlich erstens, dasjenige, in welchem das Empfindungsprodukt der zentripetalen Impulse im psychologischen Sinne als „Reflex“ betrachtet und die Interferenz der Empfindungen untersucht wird: zweitens, das Gebiet des Studiums der „Komplikation“, der Ausfallserscheinungen, wo die Zerstörung einer afferenten Strecke mit der Zerstörung einer anderen verbunden ist. Beispiele für diese zweite in Frage kommende Seite sind die Arbeiten von J. R. Ewald, Bickel, Jacob, Merzbacher, Muskens etc. Ein drittes Feld des Studiums liegt in der resultierenden Wirkung auf die Bewegung infolge von kombinierter Reizung verschiedener rezeptorischer Organe. So untersuchte Merzbacher ([103] 1900) beim unversehrten Frosche die Interaktion der Retina und Hautreize in bezug auf Auslösung der Beinbewegung. Er fand: 1. „Taktile Reizung und gleichzeitige oder unmittelbar darauffolgende optische Reizung ergeben eine Wirkung, die stärker ist als die des einzelnen Reizes und stärker als die Wirkung beider Reize zusammen. 2. Liegt einer von den Reizen unter dem Schwellenwert der Reaktionsbewegung, so kann er

die Reaktion auslösen durch das Hinzukommen eines zweiten Reizes, der selbst wieder allein unterhalb des Schwellenwertes liegt. 3. Durch Verstärkung eines der Reize wird die Wirkung beider gleichzeitigen Reize bedeutend erhöht.“ In bezug auf die Rückenmarksreflexe liegt uns vielleicht Seemanns ([116] 1902) Arbeit näher. Er untersuchte die Kombination der expiratorischen Reflexe des Vagus trigeminus (Ammoniak) und Olfactorius (Xylol). Er fand dort die beiden letzteren sich in ihrer Wirkung verstärken, aber den Trigeminus und Olfactorius einerseits und den Vagus andererseits gegenseitige Hemmung herbeiführen.

Bei der reflektorischen Sekretion der Speicheldrüse hat J. Pawlow (156) auf Summation von Reizen von verschiedenen rezeptorischen Organen die Aufmerksamkeit gelenkt. „Man erzielt durch die gleichzeitige Einwirkung sämtlicher, dem Objekte zukommenden Eigenschaften stets eine sichere, stärkere Reaktion, d. h. die Summe sämtlicher Reize wirkt stärker als wie ein jeder einzelne Reiz.“

Ein anderes Beispiel ist die Studie von Yerkes (163) über den Einfluss der kombinierten optischen und Hautreize auf die Reaktionszeit des unversehrten Frosches und der kombinierten akustischen und taktilen Reize auf den Umfang der resultierenden Beinbewegung des intakten Frosches. Diese zeigen — wie es schon die Beobachtungen Bowditchs und Warrens (54) über den Kniestoss getan haben —, dass die zeitlichen Verhältnisse der einzelnen Reize ein wichtiger Faktor bei der Bestimmung sind, ob in gewissen Fällen Bahnung oder Hemmung erfolgt. Yerkes besteht besonders darauf, dass beim Studium der Interaktion der Reize es von Wichtigkeit ist, sich bei jedem einzelnen Reiz zu versichern, welches die besondere Reaktion ist, die er hervorruft, wenn er durch andere nicht kompliziert wird. Zuletzt hat die jüngste Anwendung der Chrono-Photographie zur Analyse der Reflexbewegungen durch Philippson (166) Resultate von hohem inneren Wert ergeben. Sie liefern einen neuen Standpunkt, von welchem aus anderen Arten der Analyse Hilfe erwachsen wird und mit welchen die Folgerungen, welche mit Hilfe älterer Methoden abgeleitet wurden, übereinstimmen müssen.

II.

Das Zusammenfassen der Reflexe ist eines der hauptsächlichen Probleme, welche die nervöse Koordination betreffen. Für das Studium der Kombination und der Korrelation der Reflexe miteinander ist es wichtig ein Prinzip in dem Aufbau des mit zentralem Grau begabten (synaptischen) nervösen System zu kennen, welches als „das Prinzip der gemeinsamen Strecke“ benannt werden kann. Betrachten wir das Nervensystem irgend eines höheren Organismus von einem allgemeineren Standpunkt aus, so ist ein hervorspringender Zug in dem Schema seines Aufbaues der folgende.

§ 1. Im Anfange eines jeden Reflexbogens erstreckt sich ein rezeptorisches Neuron von der rezeptorischen Oberfläche nach dem zentralen Nervenorgan. Dieses Neuron bildet den einzigen Zugang, den Impulse, an seiner rezeptorischen Stelle erzeugt, gebrauchen können, welches auch immer ihre Bestimmung sein mag. Daher ist dieses Neuron eine exklusive Strecke für die an seinem eigenen rezeptorischen Punkt erzeugten Impulse und andere rezeptorische Punkte, ausser seinem eigenen, können keinen Gebrauch davon machen. Ein einzelner rezeptorischer Punkt kann auf reflektorischem Wege auf eine ganze Anzahl verschiedener effektorischer Organe wirken. Er kann durch seine reflektorische Strecke mit vielen Muskeln und Drüsen in verschiedenen Teilen in Verbindung stehen. Dennoch entspringen alle seine Reflexbogen aus dem einen einzigen Stengel oder Stamm sozusagen, d. h. aus dem einen afferenten Neuron, welches vom Rezeptionspunkt an der Peripherie nach dem zentralen Nervenorgan führt.

Aber am Ende eines jeden Reflexbogens finden wir ein finales Neuron, das letzte leitende Glied zu einem effektorischen Organ, Muskel oder Drüse. Dies letzte Glied in der Kette, nämlich das motorische Neuron, unterscheidet sich offenkundig in einer wichtigen Hinsicht von dem ersten Glied der Kette. Es dient nicht ausschliesslich Impulsen, die an einer einzelnen rezeptorischen Quelle erzeugt sind, sondern erhält auch Impulse von vielen rezeptorischen Quellen, die in vielen und verschiedenen Teilen des Körpers gelegen sind. Es ist die einzige Strecke, welche alle Impulse, einerlei von wo sie kommen, wandern müssen, wenn sie die Muskelfasern, zu denen sie führt, erreichen sollen.

Deshalb ist, während das rezeptorische Neuron einen Privatweg bildet, der ausschliesslich Impulsen aus einer einzelnen Quelle dient, dies terminale oder efferente Neuron sozusagen ein öffentlicher Weg, gemeinsam den Impulsen, die an irgend einer von vielen Quellen der Rezeption entspringen. Sein rezeptorisches Feld, beziehentlich ein Hautareal, ist immer in Rezeptionspunkte analysierbar. Ein und dasselbe effektorische Organ steht nicht nur mit vielen individuellen Rezeptionspunkten in Reflexverbindung, sondern sogar mit vielen verschiedenen rezeptorischen Feldern. Reflexe, die in mannigfaltigen Sinnesorganen erzeugt sind, können ihren Einfluss in ein und demselben Muskel geltend machen. So ist der Gliedermuskel der „terminus ad quem“ vieler Reflexbogen, die aus vielen verschiedenen Teilen des Körpers hervorgehen. Sein motorischer Nerv ist ein Weg, der allen Reflexbogen, die den Muskel erreichen, gemeinsam ist.

Reflexbogen zeigen daher die allgemeine Eigenschaft, dass das Anfangsneuron ein Privatweg ist, ausschliesslich für einen einzelnen Rezeptionspunkt (oder kleine Gruppen von Punkten) und dass schliesslich die Bogen in einen Weg einmünden, der zu einem effektorischen Organ führt und dass ihr Schlussweg allen

Rezeptionspunkten, wo immer sie im Körper liegen mögen, gemeinsam ist, solange sie mit dem in Frage kommenden effektorischen Organ in Verbindung stehen. Ehe sie sich endgültig dem motorischen Neuron nähern, konvergieren die Bogen in einem gewissen Umfange, indem ihre Privatwege in intermediäre Wege einmünden, welche in verschiedenem Grade den Gruppen der Privatwege gemeinsam sind. Die Schlussstrecke mag, um sie von dem intermediären gemeinsamen Wege zu unterscheiden, die „letzte gemeinsame Strecke“ genannt werden. Der motorische Nerv zu einem Muskel ist eine Sammlung von letzten gemeinsamen Strecken.“

§ 2. Gewisse Folgen entstehen aus dieser Anordnung. Eine von diesen scheint die Ausschliessung wesentlicher qualitativer Unterschiede zwischen Nerven-Impulsen, die in verschiedenen afferenten Nerven entstehen, zu sein. Wenn zwei Leiter eine gemeinsame Strecke haben, so kann schwerlich ein wesentlich qualitativer Unterschied zwischen der Art und Weise ihrer Leitung existieren (46, 84, 87, 159) und die letzte gemeinsame Strecke muss imstande sein in etwas verschiedener Weise den verschiedenen Rhythmen, welche verschiedene afferente Leiter ihnen auferlegen, zu entsprechen; sie muss bis zu einem gewissen Grade aperiodisch und relativ unermüdbar sein.

§ 3. Da jeder Rezeptor für seine endgültige Verbindung von seinem effektorischen Organ abhängt, von einer Bahn, welche nicht ausschliesslich zu seinem Gebrauch, sondern gemeinsam mit gewissen anderen Rezeptoren ist, eine zweite Folge ist, dass dieser Zusammenhang notwendigerweise sukzessiven und nicht gleichzeitigen Gebrauch der gemeinsamen Strecke durch verschiedene Rezeptoren erfordert, wenn sie zu verschiedenem oder entgegengesetztem Effekt gebraucht werden. Wenn zwei gleichzeitig gereizte Rezeptoren Reflex-tätigkeit hervorrufen würden, welche dieselbe letzte gemeinsame Strecke auf verschiedene Weise benutzen, so erscheint nur ein Reflex ohne den anderen. Das Resultat ist dieser oder jener Reflex, aber nicht beide zusammen. Reizung am zentralen Ende der afferenten Wurzel des siebenten oder achten cervicalen Nerven des Affen ruft reflektorisch in (81, 100) ein und demselben Individuum manchmal Beugung am Ellbogen, manchmal Streckung hervor. Geht der Reizung, Reizung der ersten Thorakalwurzel voraus, so ist das Resultat gewöhnlich Streckung; geht Reizung der sechsten Cervikalwurzel voraus, so ist der Erfolg gewöhnlich Beugung. Wenn auch dieselbe Wurzel so beschaffen sein mag Reflexkontraktion des Beugers oder des Streckers hervorrufen zu können, so ruft sie nicht, nach meiner Erfahrung, Kontraktion sowohl in Beuger und Strecker während der gleichen Reflexreaktion hervor.

Von den beiden Reflexen auf die Beuger, beziehentlich die Strecker, resultiert entweder der eine oder der andere, aber nicht beide zusammen.

Meiner Erfahrung nach verursacht Reizung der siebenten oder achten Wurzel niemals gleichzeitig reflektorische Zusammenziehung des Beugers des Ellbogens mit Kontraktion desjenigen Teiles des Triceps, welcher den Ellbogen streckt. Es scheint daher, dass der Reflex des Beugers den Reflex des Streckers ausschliesst und umgekehrt. Wenn zwischen den beiden Reflexen ein Kompromiss resultieren würden, so dass jeder Reflex einen Anteil in der Resultante hätte, so würde eine Gesamtwirkung sich ergeben, welche weder die geeignete Beugung noch die geeignete Streckung wäre. Würde sich an der letzten gemeinsamen Strecke eine algebraische Summation des Einflusses ereignen, welcher von zwei entgegengesetzten rezeptorischen Bogen auf sie ausgeübt wird, so würde in dem effektorischen Organ eine Tätigkeit resultieren, die auf keines von beiden passt und nutzlos für die Zwecke eines jeden wäre.

In dem Cölenteraten, *Carmarina* (60), verursacht ein mechanischer Reiz auf die Subumbrella appliziert, wie bei einem anderen Geryoniden, *Tiaropsis indicans* (23, 24), eine Reflexbewegung, welche das freie Ende des Manubrium zu dem berührten Flecke führt. Bethe (141) berichtet, dass, wenn zwei Reize gleichzeitig entgegengesetzten Punkten der diskoiden Subumbrella appliziert werden, so dass das Manubrium sich in der Mitte der beiden befindet, das Manubrium zu dem Punkte gebracht wird, an welchem der applizierte Reiz stärker war. Er fügt hinzu, dass, wenn beide Reize von genau derselben Stärke sind, das Manubrium unbewegt und unkontrahiert bleibt. Ein solches Resultat, wie dieses letztes, mit den antagonistischen Rückenmarksreflexen des Wirbeltieres zu erhalten, würde ersichtlich schwieriger sein denn je verwickelter das Präparat und das in Mitleidenschaft gezogene nervöse System ist, um so schwieriger wird es in jedem Augenblick sein beiden Reflexe auszubalancieren. Aber, von diesem abgesehen, ist die Beobachtung über *Carmarina* analog zu der von dem Arme des Affen.

Dieses Dilemma zwischen Reflexen scheint ein Problem von häufiger Wiederkehr bei der Reflexkoordination zu sein. Wir konstatieren das Auftreten einer geordneten Aufeinanderfolge der Tätigkeiten bei den Bewegungen der Tiere, selbst in Fällen, wo jeder Beobachter zugibt, dass die Koordination bloss auf dem Wege des Reflexes geschieht. Wir sehen eine Tätigkeit der anderen ohne Verwirrung folgen. Jedoch, wenn wir dieser Aufeinanderfolge bis zu ihrer äusseren Ursache nachgehen, erkennen wir, dass das gewöhnliche Vorkommnis in der Natur nicht ist, dass ein erregender Reiz sofort anfängt, nachdem ein anderer aufgehört hat, sondern, dass eine ganze Summe von Einflüssen der Umgebung, in einem beliebigen Moment, gemeinschaftlich auf das Tier einwirkt und hierauf bezügliche korrelative Veränderungen auszulösen sucht, bis dass die eine oder die andere Gruppe von ihnen zeitweise — gewöhnlich durch Steigerung der Intensität — überwiegend wird. So herrscht abwechselnd bald diese, bald jene Gruppe vor. Es kann

vorkommen, dass ein Reiz gleichzeitig bei dem Beginn eines anderen aufhört, aber in der Regel findet zeitlich ein Übereinandergreifen der einzelnen Reize statt. In dieser Weise bricht jeder Reflex in einen Zustand relativen Gleichgewichtes hin ein, welches letzterer selbst wieder auf reflektorischem Wege entstanden war.

Bei der gleichzeitigen Korrelation der Reflexe verbinden sich einige Reflexe harmonisch, wenn sie Reaktionen sind, die sich gegenseitig verstärken. Diese mögen „alliierte Reflexe“ und die neuralen Bögen, deren sie sich bedienen, „alliierte Bögen“ genannt werden. Andererseits sind manche Reflexe, wie oben erwähnt, antagonistisch und miteinander unverträglich. Diese verstärken sich nicht gegenseitig, sondern stehen zueinander in hemmender Beziehung. Einer von ihnen unterbricht den anderen oder eine ganze Gruppe von anderen. Diese Reflexe können in Beziehung aufeinander als antagonistisch bezeichnet werden; und der einzelne oder die Gruppe von ihnen, welche die entgegenstehenden hemmt, möge der „überwiegende“ oder „präpotente“ genannt werden.

§ 4. Passende Gelegenheit zum Studium dieser Korrelation zwischen Reflexen liefert der „Kratzreflex“ beim Hunde (31, 55, 95, 127, 128, 150, 143). Wenn bei diesem Tier das Rückenmark im unteren Teil der cervikalen Region durchschnitten worden ist, dann tritt dieser Reflex in einigen Monaten stark hervor (127). Reize, die in einem breiten sattelförmigen Hautfeld appliziert werden, (Fig. 1 A) erregen eine kratzende Bewegung im Hinterbein. Die Bewegung besteht in rhythmischer Beugung an der Hüfte, dem Knie und am Knöchel. Sie hat eine Frequenz von ungefähr vier in der Sekunde (143). Die sie auslösenden Reize sind mechanische, nämlich Reiben der Haut oder leichtes Ziehen an einem Haar. Die Rezeptoren, welche den Reflex erzeugen, liegen an der Oberflächenschicht der Haut und ihre Nervenendigungen scheinen nahe mit den Haarwurzeln verbunden zu sein (128). Eine bequeme Art sie zu reizen besteht in schwacher faradischer Reizung (159). Eine diffuse Elektrode wird irgendwo an einem indifferenten Teil der Oberfläche appliziert, vorzugsweise kopfwärts von der spinalen Durchschneidung; ein punktförmiger Pol wird an einen Punkt des sattelförmigen Areals der Rückenhaut gebracht. Dieser Pol kann aus einer kleinen vergoldeten Nadel gebildet sein, die leicht in die Haut gesteckt wird, so dass ihre Spitze gerade zwischen den Haarwurzeln liegt. Der konstante Strom, welcher der Haut des rezeptorischen Feldes appliziert wird, erregt auch den Reflex; und dasselbe tun auch Hochfrequenzströme, die durch einen Pol, der Haut nahe, jedoch nicht mit ihr in Berührung, appliziert werden.

Hervorragend unter den Muskeln, die bei diesem Reflex tätig sind, sind die Beuger der Hüfte. Die rhythmische Beugung der Hüfte liefert Kurven, wie in den Figg. 2, 3, 4, 5. Eine Serie kurzer Zusammenziehungen

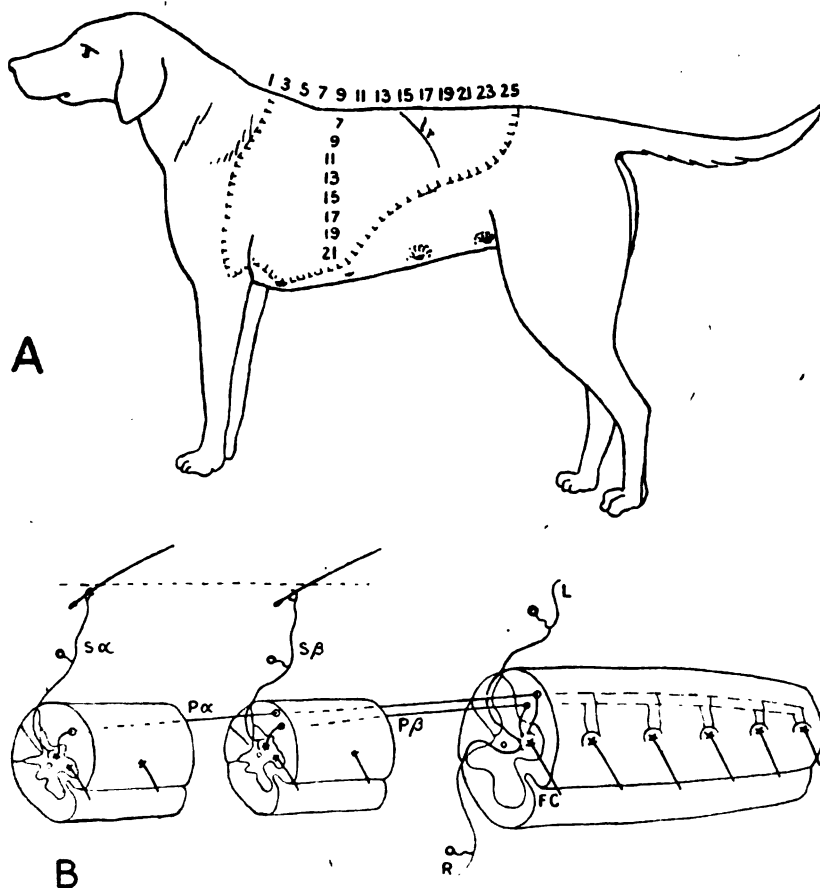
folgt einer anderen in einer gewissen Richtung. Ihre Frequenz ist unabhängig von derjenigen der Reizung. Die Zusammenziehungen sind vermutlich kurze Tetani. Der Reiz an den Haarwurzeln der Schulter bringt ein lumbales spinale Zentrum in Tätigkeit, den Hüftenbeuger innervierend, ähnlich wie das bulbäre Atmungszentrum das spinale Phrenicuszentrum erregt, wenn auch bei der Atmungstätigkeit die Frequenz des Rhythmus geringer und die refraktäre Periode weniger ausgesprochen ist.

Für die Betrachtung der Frage der Korrelation der Reflexe ist es förderlich in weitere Einzelheiten über diesen Reflex und den nervösen Bogen dessen er sich bedient, einzugehen. Der Reflex ist einseitig (127), das heisst insoweit, als die Reizung der Haut der linken Schulter, Kratzen am linken, aber nicht an dem rechten Bein erregt. Die Untersuchung des Rückenmarkes nach der Bahn des Reflexes zeigt, dass eine Läsion, welche eine Seitenhälfte des Rückenmarkes irgendwo zwischen Schulter und Bein unterbricht, die Fähigkeit der Haut dieser Schulter den Kratzreflex zu erregen, aufhebt, aber den Reflex der anderen Schulter unberührt lässt (127).

In derjenigen Seitenhälfte des Rückenmarks, in welcher die reflektorische Bahn hinabsteigt, stört die Durchschneidung des Hinterstrangs nicht merklich den Reflex, auch dann nicht, wenn noch die Durchschneidung der grauen Masse hinzukommt. Aber Durchschneidung des lateralen Teiles von dem Seitenstrang vernichtet dauernd die Leitung des Reflexes; und das geschieht selbst dann, wenn alle anderen Teile des Rückenmarks unversehrt bleiben (127). Die Reflexbahn steigt daher im lateralen Teil des Seitenstranges hinab. Diese Einzelheiten helfen dazu, sich eine Vorstellung über den Aufbau des bei diesem Reflex beteiligten Reflexbogens zu bilden. Denn es ist nachgewiesen worden, dass in dem lateralen Teile des Seitenstranges dieser Region des Rückenmarks lange Axone existieren (127), welche von den Zellen des spinalen Segments der Schulter hinabsteigen und direkt diese Segmente mit den spinalen Segmenten, welche die motorischen Neurone für die Beugemuskeln der Hüfte, des Knies und des Knöchels enthalten, verbinden. Der Verlauf dieser langen Fasern kann verfolgt und ihre Anzahl gezählt werden. Dies wird durch die Methode der sukzessiven Degeneration ermöglicht (65, 122, 127).

Um den Reflexbogen beim Kratzreflex des Hundes zu untersuchen, habe ich mich folgender Methode bedient. Um die proprio-spinalen herabsteigenden Fasern zu bestimmen, z. B. die der dritten und vierten thorakalen Segmente, war der erste Schritt Extirpation des zweiten thorakalen Segmentes des Rückenmarks. Es erfolgte dann durch die Länge des Rückenmarks hinter der Laesion Degeneration aller Fasern, welche von dem Gehirn, dem verlängerten Mark und von dem cervikalen und den beiden ersten thorakalen Segmenten hineinkommen. Diese grosse Degeneration, nachdem sie sich entwickelt hat, erreicht ein Maximum und verschwindet allmählich, indem alle Überreste der degenerierten Nervenfasern mit der Zeit entfernt werden. Für dieses genügt ein Jahr beim Hunde. Dann ist das Rückenmark reif zur Bestimmung der proprio-spinalen Fasern, die untersucht werden sollen. Die proprio-spinalen Fasern, die von einer Seitenhälfte der dritten und vierten thorakalen Segmente hinabsteigen,

können durch eine Halbdurchschneidung zwischen dem vierten und fünften thorakalen Segment freigelegt werden. Vier Wochen nach dieser zweiten Läsion sind die proprio-spinalen Fasern von den dritten und vierten Segmenten degeneriert. Sie wurden hauptsächlich mit der Marchi'schen Methode untersucht und ihr Verlauf und ihre Länge bestimmt. Die Existenz dieser langen, ungekreuzten, hinabsteigenden, proprio-spinalen Fasern, lassen das folgende als eine Reflexkette für den Kratzreflex wahrscheinlich erscheinen: 1. Ein rezeptorisches Neuron (Fig. 1 B, Sa) von der Haut zu der spinalen grauen Masse des korrespondierenden Segmentes der



Figur 1. Der Kratzreflex.

A. — Das „rezeptorische Feld“, wie es sich nach tiefer cervikaler Durchschneidung offenbart, eine sattelförmige Fläche der Rückenhaut, wo der Kratzreflex des linken Hinterbeines erzeugt werden kann. A zeigt die Lage der letzten Rippe an. B. — Diagramm der in Mitleidenschaft gezogenen spinalen Bögen. L, rezeptorische oder afferente Nervenbahn der linken Pfote; R, rezeptorische Nervenbahn der entgegengesetzten Pfote; Sa Sβ rezeptorische Nervenbahnen der Haare in der Rückenhaut der linken Seite; FC, die letzte gemeinsame Strecke, in diesem Falle das motorische Neuron an einem Beugemuskel der Hüfte; Pa Pβ, propriospinale Neurone.

Schulterregion. Dies ist der ausschliessliche oder Privatweg des Bogens. 2. Ein langes hinabsteigendes proprio-spinales Neuron (Fig. 1 B, Pa) von dem Schultersegment nach der grauen Masse der Hinterbeinsegmente. Das ist der intermediäre Weg. 3. Ein motorisches Neuron (Fig. 1 B, Fc) von dem spinalen Segment des Beines nach den Beugemuskeln. Dieses letztere ist die letzte gemeinsame Strecke. So besteht die Kette aus drei Neuronen. Sie tritt zweimal in die graue Masse ein, d. h. sie hat zwei Neuronenverbindungen, zwei Synapsen. Sie ist ein disynaptischer Bogen.

Ich gestatte mir schematisch den Aufbau des Bogens als disynaptisch zu bezeichnen, bin jedoch, wenn ich es tue, von dem Wunsche geleitet, mich so einfach als möglich, so weit es im Einklang mit den festgestellten Tatsachen steht, auszudrücken. Viel von dem, was ich mit „disynaptisch“ zu bezeichnen beabsichtige, würde ebenso klar, wenn auch nicht so konzis ausgedrückt, wenn man sagt, dass die graue Masse zwei Mal in den Bogen eingeschaltet wird, d. h. an zwei getrennten Punkten. Jedoch wird dieses nicht bequem durch ein einziges Adjektiv ausgedrückt, und, da Synapsen, so weit wir wissen, nur in der grauen Masse vorkommen, so schliesst disynaptisch diese Idee in sich ein. Aber es besagt auch noch viel mehr. Ich gestatte mir dieses Wort trotz der Annahmen, die es in sich schliesst, zu benutzen, da meiner Meinung nach vieles in diesen weiteren Annahmen gerechtfertigt und brauchbar als eine Arbeitshypothese zu sein scheint. Zur Verteidigung des Gebrauches dieses Ausdruckes möge mir eine kurze Abschweifung gestattet sein, um so mehr, als dieser Gegenstand mit dem Thema dieses Essays andere Berührungspunkte besitzt,

Die Phänomene der Leitung, wie sie in einem spinalen Reflexbogen beobachtet werden, unterscheiden sich von denen der Leitung, welche in den Nervenfasern beobachtet werden. Von den wohlbekannten charakteristischen Unterschieden zwischen der Leitung in Nervenstämmen und derjenigen der Reflexbogen sind die folgenden die am meisten in die Augen springenden.

Leitung in Reflexbögen zeigt: 1. langsamere Geschwindigkeit der Leitung, wie sich durch Messung der latenten Periode zwischen Anbringung des Reizes und Erscheinung der Endwirkung ergibt und zwar ist dieser Unterschied bei schwächeren Reizen grösser als bei stärkeren; 2. weniger nahe Übereinstimmung zwischen dem Augenblick des Aufhörens des Reizes und dem Moment des Aufhörens des Endeffektes, d. h. es existiert eine ausgeprägte „Nachentladung“; 3. weniger nahe Übereinstimmung zwischen dem Rhythmus des Reizes und dem Rhythmus des Endeffektes; 4. weniger nahe Übereinstimmung zwischen dem Ausmass der Intensität des Reizes und dem Ausmass der Intensität des Endeffektes; 5. beträchtlicher Widerstand gegenüber dem Durchtritt eines einzigen nervösen Impulses, aber der Widerstand wird leicht durch eine Reihe von Impulsen (Summation) überwunden; 6. Irreversibilität der Richtung gegenüber der Reversibilität bei Nervenstämmen; 7. Ermüdbarkeit im Gegensatz zu der relativen Unermüdbarkeit der Nervenstämmen; 8. viel grössere Veränderlichkeit des Schwellenwertes des Reizes als bei den Nervenstämmen; 9. refraktäre Periode, „Bahnung“, Hemmung und Shock (Diaschisis v. Monakow) in einem für Nervenstämmen unbekannten Grade; 10. viel grössere Abhängigkeit vom Blutkreislauf (bezieht sich auf Sauerstoff, Verworn, Winterstein, v. Bayer); 11. viel grössere Empfindlichkeit für verschiedene Gifte — Anästhetika, Strychnin etc. etc.

Diese Unterschiede zwischen Leitung in Reflexbögen und Nervenstämmen scheinen auf denjenigen Teil des Bogens, der in der grauen Masse liegt, zurückführbar zu sein. Die Bestandteile der grauen Masse höherer Art als die, welche in den Nervenstämmen vorkommen, sind die Nervenzellenkörper (Perikarya), die feinen Nervenzellenzweige (Dendriten, Kollateralen und Axone der Nervenfasern) und die Neuroglia.

Neuroglia existiert ebensowohl in der weissen wie in der grauen Masse und es ist kein Grund vorhanden, die oben erwähnten charakteristischen Eigenschaften der Leitung der Reflexbogen jenem Teile, welcher aus weisser Masse besteht, zuzuschreiben. Es ist aus diesem Grunde und aus anderen Gründen unwahrscheinlich, dass die Eigenschaften der Leitung der Neuroglia zuzuschreiben sei, oder dass die Neuroglia in der Tat überhaupt ein nervöser Leiter ist.

In Bezug auf die Perikarya (Nervenzellenkörper) beweisen die Untersuchungen Bethes an den motorischen Perikarya der Ganglien der zweiten Antenne von *Carcinus* (76) und die

Versuche Steinachs (86) über die Perikarya der Ganglien der Spinalwurzel, ebenso die Beobachtung von Langley (108), dass Nikotin wenig Wirkung hat, wenn es auf das Spinalganglion appliziert wird, obgleich es die Leitung in den sympathischen Ganglien unterbricht, all diese beweisen mehr oder weniger direkt, dass es nicht die Perikarya sind, welchen die charakteristischen Eigenschaften der Leitung im Reflexbogen zuzuschreiben sind. Ebenso lassen die Experimente von Exner (24A) und von Moore und Reynolds (90), welche keine Verzögerung bei der Durchleitung durch das Spinalganglion auffinden konnten, obgleich die Untersuchungen von Wundt (22) und von Gad und Joseph (53) ein anderes Resultat aufwiesen, das Perikaryon nicht verantwortlich erscheinen für die charakteristischen Eigenschaften der Leitung von Reflexbogen. Ebenso beweisen histologische Untersuchungen von Cajal, van Gehuchten und anderer, dass in verschiedenen Fällen die Leitungslinie überhaupt nicht durch das Perikaryon führt, sondern direkt vom Stamm des Dendriten zum Axon.

Was die Nervenzellenzweige (Dendriten, Axone und Kollaterale der Axone) betrifft, welche so bedeutend als histologisches Charakteristikum der grauen Masse sind, so sind sie in vielen Fällen vollständig kontinuierlich mit den aussenliegenden Nervenfasern, deren Eigenschaften der Leitung durch das Studium der Nervenstämmе bekannt sind, und sie sind auch selbst Nervenfasern, obgleich kleiner im Kaliber als die aussenliegenden.

Es scheint daher etwas unvorsichtig zu sein, als Erklärung für die Verschiedenheiten zwischen der Leitung der Reflexbogen und der Leitung der Nervenstämmе sich vorzustellen, dass die Leitung den Fasern entlang in der grauen Masse so weit verschiedene Charaktere von der, wie sie sie ausserhalb besitzt, annimmt, als den oben aufgezählten Unterschieden der Reflexbogen und Nervenstämmе entspricht.

Bei dieser Schwierigkeit haben wir uns in das Gedächtnis zurückzurufen, dass nicht die am wenigsten fruchtbare unter den Tatsachen, auf denen die Zelltheorie beruht, und welche sie herbeigebracht hat, die ist, dass sie die Existenz der Grenzen der Zellen, welche den Organismus zusammensetzen, der „Trennungsoberfläche“ zwischen ihnen und den angrenzenden Zellen gelehrt hat. Bei gewissen Fällen von Syncytium sind solche Oberflächen nicht sichtbar, aber bei den meisten Zellen des Organismus ist ihr Vorhandensein unbestritten, und sie spielen in einer grossen Anzahl physiologischer Prozesse eine wichtige Rolle. Unter denen zum Aufbau der grauen Masse dienenden Elementen war eines in die oben erwähnten nicht mit eingeschlossen. In der grauen Masse liegen die Verbindungsorte zwischen Neuron und Neuron. Die graue Masse ist vorzugsweise die Stätte der Verbindung zwischen Neuron und Neuron, weil — mit Ausnahme der sympathischen Ganglien — der Nexus zwischen Neuron und Neuron nirgends ausser in der grauen Masse vorkommt. Mit anderen Worten würde man von dem Reflexbogen, da die graue Masse dabei beteiligt ist, erwarten, dass er nicht nur die intrazelluläre Leitung in sich schliesst, sondern auch die interzelluläre Leitung, während die in Nervenstämmе beobachtete Leitung ausschliesslich intrazelluläre Leitung ist.

Sollte eine trennende Oberfläche an der Verbindungsstätte zwischen Neuron und Neuron existieren, so würde viel von dem, was sich als Charakteristisches für die Leitung durch den Reflexbogen erweist, leichter erklärt werden können. Am Nexus zwischen den Zellen, muss wenn nicht eine wirkliche Verschmelzung stattfindet, eine trennende Oberfläche vorhanden sein. Es wird von der Verbindungsart zwischen dem efferenten Neuron und der Muskelzelle, dem elektrischen Organ etc., welche es innerviert, gewöhnlich angenommen, dass keine wirkliche Verschmelzung der beiden Zellen miteinander stattfindet, sondern dass eine Trennungsoberfläche besteht; und eine trennende Oberfläche zwischen Flüssigkeiten ist physikalisch eine Membran.

In bezug auf eine Anzahl der oben erwähnten Eigenschaften, welche die Leitung im Reflexbogen von der Leitung im Nervenstamm unterscheiden, gibt es Beweise, dass ähnliche Eigenschaften, obgleich gewöhnlich nicht in so ausgeprägter Weise, die Leitung von der efferenten Faser zum efferenten Organ charakterisieren, nämlich in Nervenmuskelpräparaten, im nervösen elektrischen Organpräparat etc. Hier ist der Wechsel im Charakter der Leitung nicht von den Perikarya (Nervenzellenkörper)

abhängig, da diese nicht vorhanden sind. Der Wechsel ist wohl auf die Trennungsoberfläche zwischen dem efferenten Neuron und der effektorischen Zelle zurückführbar.

Wenn das leitende Medium des Neuron (160A, 164, 167) flüssig ist, und wenn am Verbindungs-ort von Neuron und Neuron keine wirkliche Verschmelzung des leitenden Teiles einer Zelle mit dem leitenden Teil einer anderen besteht, wenn keine wirkliche Kontinuität der physikalischen Phase zwischen ihnen ist, so muss eine Trennungsoberfläche vorhanden sein. Selbst wenn keine sichtbare Membran im Mikroskop erscheinen sollte, so bedingt doch die bloße Tatsache der Nichtverschmelzung des einen mit dem anderen die Existenz einer Trennungsoberfläche, d. h. eine physikalische Membran. Eine solche Oberfläche könnte die Diffusion einschränken, den osmotischen Druck in die Höhe treiben, Bewegung der Ionen behindern, elektrische Veränderungen anhäufen, eine elektrische Doppelschicht veranlassen, könnte Gestalt und Oberflächenspannung ändern durch Veränderung des Potentialunterschiedes und Potentialunterschiede ändern durch Wechsel der Oberflächenspannung und der Gestalt, könnte verdünnte Lösungen der Elektrolyten verschiedener Konzentration oder kolloidale Suspensionen mit verschiedener Ladung von einander trennen. Es würde ein Mechanismus sein, durch welchen die nervöse Leitung, besonders wenn sie vorherrschend physikalischer Natur wäre, solche Eigenschaften aufgeprägt erhalten könnte wie diejenigen sind, welche die Leitung im Reflexbogen von der Leitung im Nervenstamme unterscheiden. Z. B. könnte der Übergang von der Reversibilität der Leitungsrichtung zur Irreversibilität derselben Membran zugeschrieben werden, die in gewissem Grade irreziproke Permeabilität besitzt. Das Auftreten der Eigenschaften einer ausserdem noch hinzukommenden Neuronenschwelle (Goldscheider [85]) in dem Bogen, wenn er durch die graue Masse tritt, wäre natürlich. Die Auffassung der nervösen Erregung als ein physikalischer (du Bois-Reymond) und nicht chemischer Prozess gewinnt eher durch die physikalische Chemie an Wahrscheinlichkeit, als dass sie verliert. Der Demarcationsstrom des Nervens scheint in seiner Entstehungsart (J. S. Macdonald [144]) mit dem Strome einer „Konzentrationszelle“ vergleichbar zu sein und da ist die Erscheinungsweise der Energie im Gewebe ein physikalischer Prozess, verwandt mit der Ausdehnung eines Gases. Dass die Nervenleitung vorherrschend mehr physikalischer als chemischer Natur sei, dafür spricht die Schnelligkeit ihrer Fortpflanzung, ihre flüchtigen Zeitverhältnisse, Abwesenheit merklicher Änderung der Temperatur, leichte Erregung durch mechanische Mittel, die begünstigende Wirkung der Kälte, etc. Wenn es ein physikalischer Prozess ist, so muss die Einschaltung einer queren Trennungsoberfläche oder Membran in den Leiter die Leitung modifizieren und wahrscheinlich mit gerade dieser Art von Folgen für die Eigenschaften der Leitung, wie sie als unterscheidend zwischen der Leitung im Reflexbogen und der Leitung im Nervenstamme oben erwähnt worden sind. Es scheint mir, als ob eine solche Erklärung gut mit v. Monakows Erklärung als „Diaschisis“ (120) des „nervösen Shocks“ übereinstimmt.

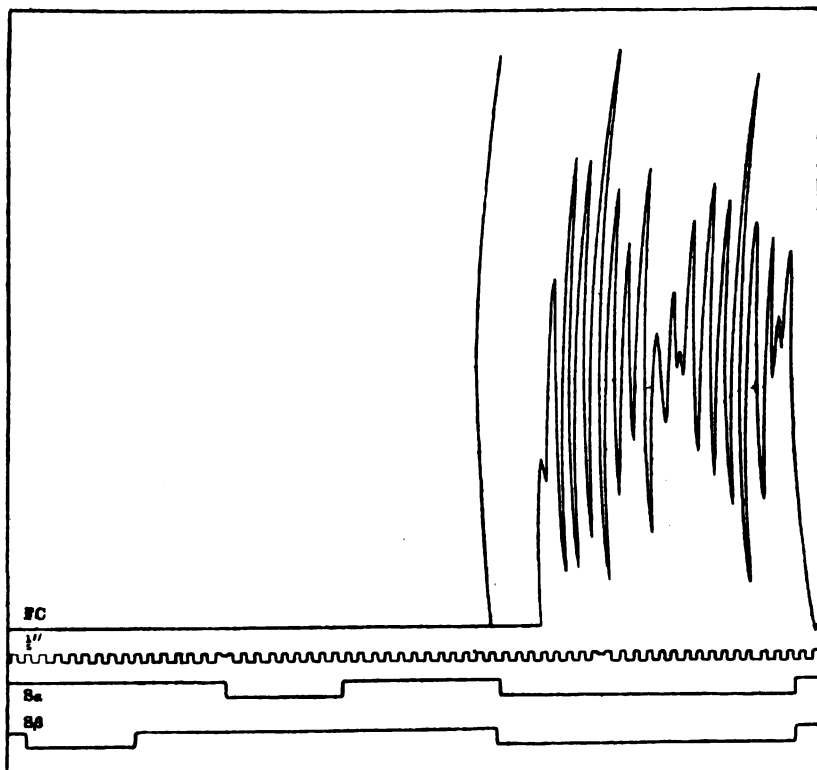
Was das Vorhandensein oder das Nichtvorhandensein einer Trennungsoberfläche oder Membran zwischen Neuron und Neuron betrifft, so ist das eine Art von morphologischer Frage, über welche man von der Histologie wertvollen Aufschluss zu erwarten berechtigt ist. Bei gewissen Wirbellosen sprechen die Beobachtungen dafür, dass die Nervenleiter wirklich einer mit dem anderen zusammenhängt (Apathy, Bethe, Prentiss etc.). Es ist bemerkenswert, dass in mehreren dieser Fälle die Irreversibilität der Leitungsrichtung, welche bei den oben betrachteten Reflexbögen charakteristisch ist, nicht nachweisbar ist, da das Nervenetz reversible Leitung aufweist. (Romanes, Nagel, Bethe und andere). Aber bei den Neuronenketten im grauen Zentralnervensystem der Wirbeltiere, liefert die Histologie im ganzen den Beweis, dass eine Trennungsoberfläche zwischen Neuron und Neuron besteht. Und die Mehrzahl der Beobachtenden stimmt auch darin überein, dass die sekundäre Degeneration diesen Ort als eine Grenze behandelt, indem sie dort Halt macht. Es scheint daher wahrscheinlich, dass der Nexus zwischen Neuron und Neuron, welcher, wie es in der Tat der Fall ist, eine Trennungsoberfläche oder Membran einschliesst, für die physiologische Untersuchung des Reflexbogens wichtig ist. Daher scheint es vorteilhaft einen Ausdruck zu besitzen, durch welchen man sich bequem auf den Nexus beziehen kann. Der eingeführte Ausdruck ist Synapsis (42), von *σύν* und *ἄπνω*, ich greife; und dieser ist von verschiedenen Autoren angenommen worden (94, 100, 112, 140).

Es ist mit Rücksicht auf diesen Ausdruck und gegründet auf diese Vorstellungen, dass der oben erwähnte Reflexbogen des Kratzreflexes als ein disynaptischer Bogen bezeichnet wurde, weil er an zwei Stellen Synapse enthielt.

§ 5. Die Wirkung des Prinzips der letzten gemeinsamen Strecke möge zuerst an einem Beispiel von dem, was oben „alliierte Bögen“ genannt wurde, betrachtet werden. Beim „Kratzreflex“ lässt sich dieselbe wie folgt erläutern (143, 159): Wenn, während der Kratzreflex an einem Punkte der Haut an der Schulter hervorgerufen wird, ein zweiter, von dem ersten Punkt 10 cm entfernt, aber auch in dem rezeptorischen Feld der Haut gelegen, gereizt wird, so begünstigt dieser zweite Punkt die Reaktion des ersten Punktes. Dies wird gut gesehen, wenn der Reiz an jedem Punkt von subminimaler Intensität ist. Die beiden Reize, obgleich unfähig einzeln den Reflex hervorzurufen, tun es, wenn sie beide zur selben Zeit angebracht werden (Fig. 2). Dies rührt nicht her von Stromschleifen der schwachen Ströme um die punktförmigen Pole der beiden angewandten Stromkreise. Schwache Cocainisierung eines jeden der beiden Hauptpunkte vernichtet sie. Überdies geschieht es, wenn lokalisierte mechanische Reize benutzt werden. Es scheint daher, dass die Bögen von den beiden Punkten, $S\alpha$ und $S\beta$ (Fig. 1 B) eine solche gegenseitige Beziehung haben, dass die Reaktion von einem von ihnen die Reaktion des anderen verstärkt, beurteilt nach der Wirkung auf die letzte gemeinsame Strecke.

Es ist ersichtlich, dass solch eine Verstärkung entweder auf dem einen oder dem anderen der beiden Wege, die verschieden sind, geschehen kann. Das Diagramm (Fig. 1 B) behandelt die letzte gemeinsame Strecke, als ob sie aus einem einzigen individuellen Neuron bestände. Das eine Neuron des Diagramms repräsentiert viele Tausende ähnlicher. Es kann sein, 1. dass, wenn der Reflex von $S\alpha$ erregt wird, nur eine bestimmte Gruppe der motorischen Neurone, welche die letzte gemeinsame Strecke bilden, in Tätigkeit versetzt wird, und in ähnlicher Weise eine andere bestimmte Gruppe, wenn der Reflex durch $S\beta$ erregt wird. Wenn die beiden Gruppen in der letzten gemeinsamen Strecke getrennte Gruppen sind, kann die Erklärung für die Verstärkung, die in der muskulösen Reaktion sich zeigt, in der mechanischen Summation der Kontraktion liegen, welche in zwei getrennten Feldern von Muskelgewebe vorkommt, während die Zusammenziehung eines jeden zu gering ist, um merkliche Bewegung aus sich selbst, ohne Beihilfe des anderen, hervorzurufen. Mit anderen Worten, würde die Verstärkung nicht herrühren von der Reaktion der Neuronenreihe, welche die letzte gemeinsame Strecke ausmachen (FC, Fig. 1 B) indem sie intensiver infolge der kombinierten Reizung von $S\alpha$ und $S\beta$ wäre, als infolge der Reizung von nur einem einzigen, sondern würde davon herrühren, dass die Anzahl der in FC in Aktion befindlichen Neurone einfach infolge der Reizung von zwei Hautstellen grösser wäre als infolge der Reizung von nur einer einzigen.

Andererseits kann es sein, 2. dass alle Neuronen, welche die letzte gemeinsame Strecke bilden, zusammen einen fast einheitlichen Apparat ausmachen, so dass die Reizung bei $S\alpha$ sie alle erregt oder erregen kann, und dass ähnlich die Reizung bei $S\beta$ alle erregt oder erregen kann. Daher ist die Frage, welche die Art der Verstärkung betrifft, eine Frage zwischen In-



Figur 2.

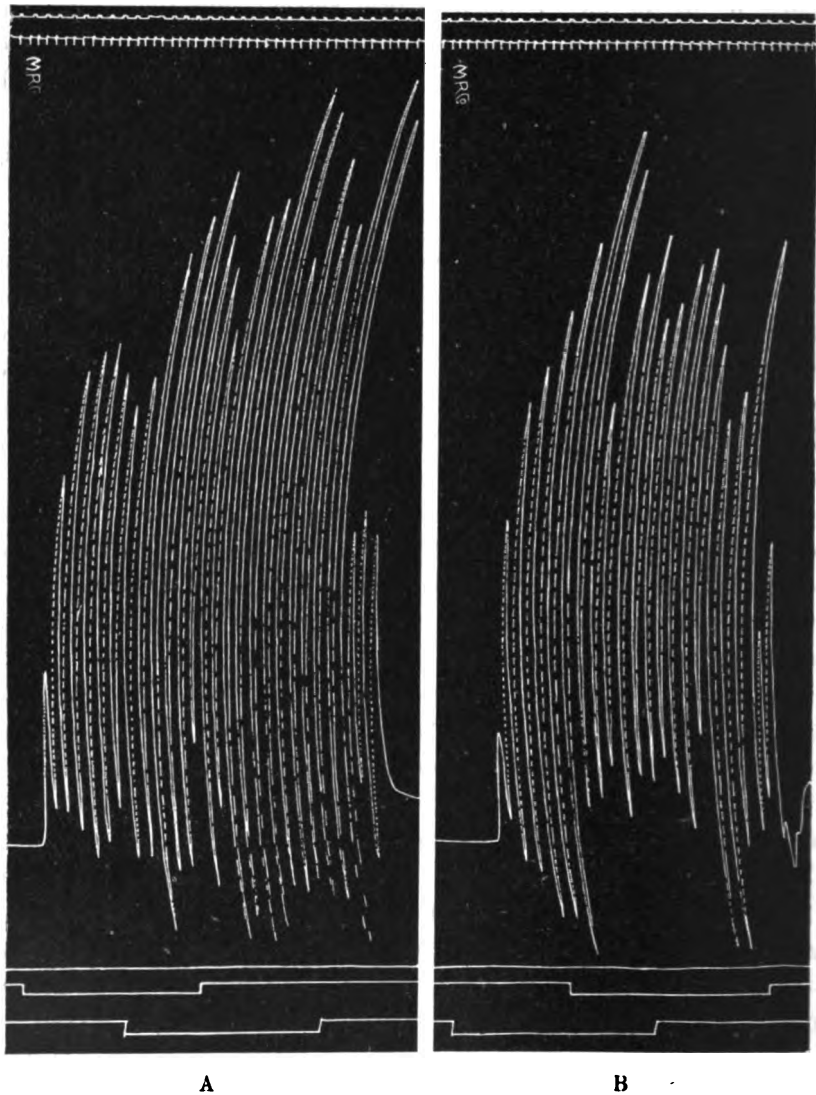
Summationswirkung der Bögen $S\alpha$ und $S\beta$ der Figur 1 B, auf FC der Beugemuskel der Hüfte. $S\alpha$ die Signallinie, welche die Reizperiode der Haut bezeichnet, welche zum Bogen $S\alpha$ (Fig. 1 B) der Schulterhaut gehören. Die Reizstärke ist so eingerichtet, dass sie subminimal ist, so dass eine Reflexreaktion in FC nicht erhalten wird. $S\beta$, die Signallinie, welche die Periode der Reizung bezeichnet, auch subminimal, vom einen Punkt der Schulter 8 cm von $S\alpha$. Verstärken sich gegenseitig die beiden Bögen $S\alpha$ und $S\beta$ in ihrer Wirkung auf die letzte gemeinsame Strecke FC Zeit markiert in $\frac{1}{2}$ Sekunde. Von links nach rechts zu lesen.

tensität und Extensität. Der Kratzreflex bietet einige Gelegenheit um diese Frage zu untersuchen. Der Rhythmus des Reflexes hat praktisch dieselbe Häufigkeit, ob der Reflex stark oder schwach erregt worden ist; auf diese Weise, ob die Ausdehnung der Kontraktion gross oder klein ist, kehren sie mit derselben Häufigkeit wieder (143, 159). Wenn wir annehmen, dass der Reflex durch Reiz an einem Punkte der Haut $S\alpha$ (Fig. 1 B) erregt wurde, und wenn wir annehmen, dass der Reiz ein schwacher ist, so erzeugt er einen schwachen Reflex. Dann möge ein anderer Punkt der Haut $S\beta$ (Fig. 1 B) ge-

reizt werden, während $S\alpha$ gereizt wird, und es mögen die Reize bei $S\beta$ so zeitlich geregelt werden, dass sie immer mit denen bei $S\alpha$ applizierten abwechseln. Wenn die zwei Bahnen in zwei verschiedene Reihen der Einheiten der gemeinsamen Strecke einmünden, sollten Anzeichen von zwei verschiedenen Rhythmen auftreten, denn die Muskelfasern (der Hüftenbeuger) können auf einen schnelleren Rhythmus als 4 in der Sekunde ansprechen.

In der Tat ist der Erfolg der, dass der Rhythmus unbeschleunigt und unverändert erscheint (Fig. 3 [143, 159]). Es ist nicht einmal eine Unterbrechung oder Störung dabei. Man könnte daher denken, dass aus irgend einem Grunde die Reizung des zweiten Punktes $S\beta$ ganz und gar unwirksam bleibt. Dies ist aber nicht so, weil die Reizung bei $S\beta$ oft die Wirkung hat, die Amplitude der einzelnen Stösse des rhythmischen Reflexes zu vermehren, obgleich sie den Rhythmus nicht verändert. Diese Veränderung der Amplitude beweist, dass der Reflex des zweiten Hauptpunktes ebenso in Tätigkeit ist, wie der des ersten. Aber es gibt dort keine Störung der Rhythmen der beiden Reflexe. Augenscheinlich ist der Teil der letzten gemeinsamen Strecke (FC), auf welchen $S\beta$ wirkt, durch $S\alpha$ in einen refraktären Zustand versetzt, welchen der Reiz bei $S\beta$ nicht durchbricht. Das heisst, dieselben refraktären Phasen, welche im Centralapparat entstehen unter dem Einfluss von $S\beta$, beherrschen auch den Effekt der Erregung durch $S\alpha$. Der Teil der letzten gemeinsamen Strecke, auf welche $S\alpha$ wirkt, muss deshalb gemeinsam den Reflexen von $S\alpha$, beziehentlich von $S\beta$ angehören. Und da der Versuch mit einer grossen Anzahl von verschiedenen Paaren von Punkten in dem rezeptorischen Feld wiederholt werden kann, so sind alle Neuronen von FC allen rezeptorischen Punkten in dem rezeptorischen Felde gemeinsam. Ähnlich wurde von Zwaardemaker (142) gezeigt, dass die von ihm demonstrierte refraktäre Periode im Schluckreflex sich über das ganze Reflexzentrum ausbreitet, sowohl nach rechts wie nach links. Ferner, obwohl ein einzelner Induktionsschlag niemals, meiner Erfahrung nach, auch wenn er noch so stark ist, den Kratzreflex auslöst, so tun dies doch eine Reihe selbst schwacher Stösse durch Summation. Aber, um auf dem Wege der Summation zu wirken, müssen die Schläge einander innerhalb eines gewissen Intervalles folgen. Das Intervall ist *ceteris paribus* kürzer, je weniger stark die Schläge sind. Nehmen wir an, dass ein Induktionsstrom auf $S\alpha$ appliziert werde, einmal in der Sekunde, so dass bei der gewählten Stärke die Serie den Kratzreflex nicht auszulösen vermag. Nehmen wir ferner an, dass eine Reihe von Induktionsschlägen in ähnlicher Weise auf $S\beta$ appliziert werde und ebenfalls unfähig sei den Kratzreflex auszulösen. Nehmen wir schliesslich an, dass, während die eine Reihe von Reizen auf $S\alpha$ appliziert wird und den Kratzreflex nicht auszulösen vermag, die andere Reihe auf $S\beta$ appliziert wird und zwar in einer Weise, dass jeder Reiz von $S\beta$ auf einen mittleren Zeitpunkt zwischen den Augenblicken, in denen die Reize auf $S\alpha$ appliziert werden, fällt. Die derartig kombinierte Reizung

genügt, um den Kratzreflex auszulösen. Offenbar bleibt der auf diese Weise induzierte Erregungszustand nicht auf die Bögen beschränkt, an deren rezept-



Figur 3.

Kurve der Flexion der Hüfte beim Kratzreflex. Der Reflex wird durch zwei getrennte Reize (unipolare Faradisation) hervorgerufen an 10 cent. voneinander entfernten Stellen der Hautoberfläche im rezeptorischen Felde. Die Reizzahl war eine niedrige, wie in der zweiten Reihe von oben gezeigt wird. Die Zeit war so gewählt, dass die Reizung alternierend den einen und den andern Ort traf. Die oberste Reihe bezeichnet die Zeit mit 2". Darunter befinden sich die beiden Signallinien, welche die Perioden der Anbringung eines jeden der getrennten Reize zeigen. Die Reihenfolge der Perioden der Anbringung der Reize an den beiden getrennten Hautstellen ist die umgekehrte in der Kurve B zu dem was sie in Kurve A war.

torischen Enden der äussere Reiz tatsächlich [angebracht wird; er übt Einfluss auch auf den alliierten Bogen.

Die gegenseitige Verstärkung der Tätigkeit, welche durch die beiden Kratzreflexe aufeinander ausgeübt wird, scheint daher eine Intensitätsfrage zu sein. Dies schliesst jedoch nicht das Vorhandensein der Extensität aus, als einen Faktor, der auch einigermassen in Betracht kommt. Es liegen Tatsachen vor, auf welche ich hier an diesem Orte nicht einzugehen brauche, die es wahrscheinlich erscheinen lassen, dass bei sehr schwachen Reflexen nicht alle die einzelnen Neurone, welche die letzte gemeinsame Strecke bilden, in Tätigkeit sind, obgleich bei stärkeren Reflexreaktionen, wenn auch von einem einzigen rezeptorischen Punkte ausgelöst, alle in Tätigkeit sein können.

Beim Kratzreflex gibt es, wenigstens meiner Erfahrung nach, eine allmähliche Abnahme in der gegenseitig verstärkenden Kraft zwischen den Reflexen, während die Entfernung zwischen den Rezeptoren der Bögen zunimmt (159). Je näher die beiden Hautpunkte von $S\alpha$ und $S\beta$ beieinander liegen, desto stärker ist die gegenseitige Verstärkung zwischen der Tätigkeit der Bögen auf FC. Dies ergibt eine Erklärung durch physikalische Diffusion der erregenden Ströme, die an $S\alpha$ und $S\beta$ angebracht waren, aber aus den obenerwähnten Gründen kann diese Ausbreitung des Reizes, denke ich, ausgeschlossen werden. Es wird jedoch ein Licht geworfen auf dieses Verhältnis zwischen dem Grad der Verstärkung und dem Grad der Nähe der rezeptorischen Punkte durch eine andere Eigenschaft des Reflexes. Der Kratzreflex im Rückenmarkshund führt die Pfote fast bis zur Stelle des Reizes. Beim Rückenmarkshund kommt der Reflex nicht dazu, die Pfote wirklich bis zum gereizten Hautpunkt zu bringen; wenn die Reizung weit vorne liegt, wird die Pfote weiter vorgebracht, und wenn die Reizung weit zurück liegt, so wird die Pfote weiter hinter gebracht. Deshalb ist ein Kratzreflex, der durch einen Reiz hervorgerufen wurde, der weit hinten und hoch oben in der Rückenhaut appliziert wurde, nicht ganz gleich dem Kratzreflex, der weit vorne und tief unten hervorgerufen wurde. Diese Unterschiede können leicht durch graphische Aufzeichnungen der Hüftenbewegung aufgeschrieben werden. Es ist gefunden worden, dass je grösser die Ähnlichkeit zwischen zwei Kratzreflexen ist, die zwei getrennte Hautpunkte erregen, um so stärker ist auch die gegenseitige Verstärkung der Tätigkeit dieser beiden rezeptorischen Punkte auf die letzte gemeinsame Strecke FC. Mit andern Worten, es ist die Verbindung von Reflexen miteinander um so grösser, je grösser ihre Ähnlichkeit ist (159), und diese Ähnlichkeit steigert sich im Verhältnis zu der Nähe eines rezeptorischen Punktes in der Hautoberfläche. Ich habe die gegenseitige Verstärkung nachweisbar gefunden bei Hautpunkten, die 20 cm entfernt in dem rezeptorischen Feld des Kratzreflexes waren, aber diese gegenseitige Verstärkung kann nicht zwischen allen nachgewiesen werden, nämlich bei den weit entferntesten Bögen dieses rezeptorischen Feldes. Ob die Verbündung in blosse Indifferenz abblasst, oder in Antagonismus übergeht, ist bis jetzt unentschieden.

§ 6. I. Die ganze Anzahl von Punkten der Hautoberfläche, von der der Kratzreflex ausgelöst wird, kann bequem als das rezeptorische Feld dieses Reflexes bezeichnet werden. Und das rezeptorische Feld eines Reflexes ist in Punkte zergliederbar, von denen jeder den Reflex erregen kann. Aber beim Kratzreflex ist es klar, dass dieser Reflex, wie er von verschiedenen Punkten seines rezeptorischen Feldes ausgelöst wird, nicht in jedem Falle von allen Punkten aus genau derselbe Reflex ist; da die Pfote nach etwas verschiedenen Punkten geführt wird, je nachdem der Kratzreflex von diesem oder jenem Punkte ausgelöst wird. Eine ähnliche Erscheinung wird auch beim „Wischreflex“ am Hinterbein des Rückenmarksfrosches beobachtet: D. h., wenn wir vom „Kratzreflex“ sprechen, ist das, was wir im allgemeinen genau darunter verstehen, eine Gruppe von Reflexen alle mehr oder weniger ähnlich, alle so ziemlich denselben motorischen Apparat auf ziemlich demselben Weg benutzend, und alle mehr oder weniger demselben Typus entsprechend. Und diese Gruppe einzelner Reflexe bildet eine physiologische Gruppe, nicht nur auf Grund ihrer Ähnlichkeit, sondern auch weil sie harmonisch auf dieselbe letzte gemeinsame Strecke wirken und in vielen Fällen ereignet sich Verstärkung zwischen ihnen in ihrer Tätigkeit auf diese gemeinsame Strecke. Ihr intraspinaler Mechanismus ist mehr oder weniger zu einem harmonischen Ganzen verknüpft. Wenn man sich im allgemeinen auf den Kratzreflex bezieht, kann man ihn bequem als „Reflextypus“ bezeichnen. Die Art harmonischer Verwandtschaft, welche zwischen den einzelnen Reflexen, zusammengefasst unter ein und demselben Reflextypus, besteht, können durch die Ausdrücke „alliierte Reflexe“ und „alliierte Bögen“ bezeichnet werden.

Ähnliches gilt von den verschiedenen Reflexen, „der Beugungsreflex der hinteren Extremität“, der „Pinnareflex“ (80), der „Extensorstoss“ (127, 128, 161), der „gekreuzte Extensionsreflex“ der hinteren Extremität, der „Torticollisreflex“ (80) etc.; diese alle sind „Reflextypen“. Jeder ist eine Gruppe von Reflexen. Die einzelnen Reflexe, welche in jedem dieser Reflextypen enthalten sind, haben untereinander eine solche Verwandtschaft, dass sie harmonisch zusammen auf dieselbe letzte gemeinsame Strecke wirken, und sind deshalb „alliierte Reflexe“ und benutzen „alliierte Bögen“.

Die Ausdehnung des rezeptorischen Feldes eines jeden Reflextypus ist gewöhnlich eine weite. Sie ist bei manchen Reflextypen viel weiter als bei anderen; derart, dass sie bei dem direkten Beugungsreflex der hinteren Extremität des Hundes ausgedehnter ist, als die des Extensorstosses der Extremität (128). In dem rezeptorischen Feld von irgend einem Reflextypus erregen nicht alle rezeptorische Punkte gleich stark den Reflex. Von einem gewissen Areal von Punkten aus kann der Reflex leicht erregt werden, von anderen aus weniger leicht und von dem übrigen Feld mit einem mittleren

Grad der Leichtigkeit. Das Areal, von welchem aus der Reflex mit grosser Schwierigkeit erregt werden kann, ist gewöhnlich die periphere Zone, die Weite der Zone verschiebt sich entlang den verschiedenen Radii. Das Areal, wo der Schwellenreiz am tiefsten ist, liegt gewöhnlich ziemlich weit entfernt, obgleich nicht gleich weit entfernt von allen Grenzen des Feldes. Die Reflexwirkung eines schwachen Reizes im mittleren Herde des Areals scheint der Wirkung eines stärkeren Reizes ähnlich zu sein, der an der Grenzzone des Feldes angebracht wurde. Reflexe, die von einer von der Grenzzone des Feldes unerreichbaren Intensität sind, können leicht durch Reizung des Fokalgebietes des Feldes erregt werden. Bei dem Beugungsreflex der hinteren Extremität des Hundes sind die Zehenballen und das Sohlenpolster im Fokalgebiet des rezipierenden Feldes. Beim Kratzreflex des Hundes läuft das Fokalgebiet dem Teil des Feldes entlang, welcher der mittleren Rückenlinie des Stammes am nächsten liegt, und hauptsächlich (wie bei tiefer Halsmarkdurchschneidung gesehen wird) nahe dem unteren Ende der Scapularregion, vergleiche in Fig. 1 A von 5 bis 15 in den horizontalen Figuren und im Rücken von 9 in der vertikalen Reihe. Der Unterschied zwischen dem Schwellenwert des Reizes für den Reflex an verschiedenen Punkten im Felde ist in der Tat sehr beträchtlich. Obgleich der absolute Schwellenwert sich beträchtlich in einem und demselben Tiere zu verschiedenen Zeiten ändern kann, bleibt doch selbst von Tag zu Tag der relative Wert, wie zwischen getrennten Arealen im selben Felde, gewöhnlich ungefähr derselbe. Aber dieser relative Wert kann durch „lokale Ermüdung“ etc. umgeworfen werden. Die Vereinigung von alliierten Reflexen, die von einem rezeptiven Feld erregt werden, zielt dahin, schwache auf ein ausgedehntes Areal angebrachte Reize, gleich intensiveren Reizen, die einem kleineren Areal appliziert wurden, wirken zu lassen. G. H. Parker (131) zeigt, dass bei dem positiven Phototropismus des Frosches im Lichte, das auf seine Haut fällt, die Stärke der Reaktion sich im Verhältnis zur Ausdehnung der Haut, welche dem Lichte ausgesetzt wurde, verändert.

§ 6. II. Ein und dasselbe Feld der rezipierenden Oberfläche kann enthalten und enthält auch gewöhnlich rezeptive Punkte von mehr als einer Art. So kann ein Hautfeld Rezeptoren enthalten, von denen einige sich anpassen mechanischen Reizen, einige thermischen, einige chemischen usw. In diesem Falle können Rezeptoren zweier verschiedener Arten nicht jeder von ihnen Reflexe einleiten, die zu demselben Reflextypus gehören, d. h. welche zueinander die Beziehung „allierter Reflexe“ haben. Z. B. (127, 128, 161) auf der Sohle der Hundspfote bestehen nebeneinander Rezeptoren, von denen eine Art durch mechanische Reize unschädlicher (taktiler) Natur erregt werden, die andere Art durch Reize schädlicher Natur. Die Reflexe, welche von der Extremität durch diese zwei Arten von Rezeptoren ausgelöst werden, verstärken sich nicht gegenseitig, sondern stehen einander entgegen. Baglioni

fand auch einen ähnlichen Unterschied im Fusse des Frosches (151). Andererseits in den Tentaklen der Actinie, *Aiptasis saxicola*, bestehen in der Oberfläche nebeneinander zwei Arten von Rezeptoren, einer rezeptiv für taktile Reize, der andere für gewisse chemische Reize (Nagel [60]). Reize, welche durch diese, durch Verbindung von mechanischen mit gewissen chemischen Reizen, ausgelöst werden, scheinen sich harmonisch zu verbinden und sich gegenseitig zu verstärken. (Nagel [60]). Ein ähnliches Vorkommnis scheint durch die Beobachtungen an den Bartfäden und ähnlichen Anhängen der siluroiden Fische, z. B. *Ameiurus*, (C. S. Herrick [126]), durch von Uexküll (89) über Pedicellarien, Seemann (116) über nasale Schleimhäute, Yerkes (119) über *Gonionemus* bewiesen zu sein.

Analogie besteht hier, wie es sein sollte, zwischen der Verträglichkeit von Reflexbewegungen von zwei Rezeptoren verschiedener Art, und der Möglichkeit von Empfindungen, welche, beurteilt nach der Analogie aus unserer eigenen Introspektion von solchen Rezeptoren eingeleitet werden könnten. Hautschmerz ist der Empfindung nach unverträglich mit reiner Berührung, indem die schmerzhaft die Berührungsempfindung unterdrückt ebenso wie der noci-rezeptive Reflex im Hinterbein des „Rückenmarkshundes“ den blossen tango-rezeptiven Reflex unterdrückt. Aber Geschmacks- und Berührungsempfindungen, die von derselben rezeptorischen Oberfläche erregt werden, nämlich der Zunge, verschmelzen gewöhnlich auf harmonische Weise.

§ 6. III. Es gibt eine weitere wichtige Klasse von Fällen, in welchen man von den Reflexen erwarten könnte, dass sie „alliierte“ Beziehung haben, und tatsächlich sind sie als „alliiert“ befunden worden. Innerhalb einer grossen Reihe der Tierwelt bietet die den Organismus bildende Gesamtmasse der Umgebung eine oberflächliche Lage von Zellen dar, und unter dieser eine Masse von Zellen, die gegen die Aussenwelt mehr oder weniger durch die oberflächliche Schicht gedeckt ist. Viele der Mittel, durch welche die Aussenwelt auf den Organismus wirkt, durchdringen ihn nicht weit genug, um die Zellen der inneren tiefen Masse zu erreichen. Eingebettet in die Oberflächenschicht des Organismus liegen eine Anzahl von rezeptorischen Zellen, welche in Anpassung an die Reize, die ihnen durch die Mittel der Aussenwelt geliefert werden, entwickelt sind. Aber der Organismus ist gleich der ihn umgebenden Welt ein Feld unaufhörlichen Wechsels, wo interne Energie ständig frei wird, worauf chemische, thermische, mechanische und elektrische Wirkungen erscheinen. Es ist ein Mikrokosmos, in welchem Kräfte, die als Reize wirken können, in Tätigkeit sind, wie in dem sie umgebenden Makrokosmos. Die tiefen Gewebe, die unter der Oberflächenlage liegen, sind nicht mit Rezeptoren derselben Art versehen, als wie diejenigen der Oberfläche, jedoch sind sie nicht bar aller Rezeptoren. Sie haben Rezeptoren, die ihnen spezifisch sind. Die Rezeptoren, welche in der Tiefe des Organismus liegen, sind genau den Veränderungen, die in ihm selbst vorgehen, angepasst, besonders in seinen Muskeln und ihren akzessorischen Organen (Sehnen, Gelenken, Blutgefässen etc.). Da in diesem Feld die Reize

den Rezeptoren durch den Organismus selbst geliefert werden, können sie und ihr Feld propriorezeptiv genannt werden.

Es gibt daher zwei primäre Verteilungsarten der rezeptorischen Organe und jede Verteilungsart ist ein Feld, das in gewissen Beziehungen fundamental verschieden von dem anderen ist. Das Oberflächenfeld der Rezeption ist in zwei Unterabteilungen zu teilen; von diesen liegt eine frei offen den zahllosen Wechselfällen und Einflüssen der Umgebung gegenüber und hat seit ungezählten Zeiten den vollen Sturm der verschiedenartigsten Vorgänge fortwährend von der Aussenwelt her auf sich fluten lassen müssen. Dieses extero-rezeptive Feld ist ausserordentlich reich an Zahl und Verschiedenheit der Rezeptoren, welche die Anpassung in ihm entwickelt hat. Die andere Unterabteilung des grossen Oberflächenfeldes der Rezeption scheint weniger reich und verschieden mit Rezeptoren ausgestattet. Dies ist ein intero-rezeptives Feld. Um die Nahrung zurückzuhalten, zu verdauen und zu absorbieren, besteht eine Einrichtung allgemeinen Vorkommens in den tierischen Gebilden darin, dass ein Teil der Oberfläche tief versenkt ist. In diesem versenkten Abschnitt wird ein Bruchteil der Umgebung selbst mehr oder weniger von dem Organismus umschlossen. In diesem abgesonderten Winkel, dieser Küche, ist das Oberflächenfeld mehr chemischen Einflüssen angepasst als sonst irgendwo. Von den ihm spezifischen Rezeptoren wissen wir wenig; vermutlich sind nach der Schleimhaut der Zunge zu urteilen, seine adäquaten Reize meist chemischer Natur.

Die Rezeptoren des **proprio-rezeptiven** Feldes, um sie von denjenigen der **extero-rezeptiven** und der **intero-rezeptiven** Felder zu unterscheiden, werden in der Regel nur **sekundär** durch die Einflüsse der Aussenwelt erregt. Sie erhalten ihre Reizung durch irgend eine Tätigkeit, nämlich eine Muskelzusammenziehung, welche selbst eine primäre Reaktion auf Erregung eines Oberflächenrezeptors durch die Umgebung war. Die primäre Reaktion wird in den meisten Fällen von einem Rezeptor des extero-rezeptiven Feldes erregt, welches so reich an Zahl und Verschiedenheit der Rezeptoren ist. Reflexe, die in proprio-rezeptiven Organen entstehen, werden daher gewohnheitsmässig mit gewissen Reflexen verknüpft, die durch extero-rezeptive Organe erregt wurden. Die Reaktion des Tieres auf Reizung von einem ihrer Extero-Rezeptoren erregt gewisse Gewebe, und die auf diese Weise in diesen Geweben hervorgerufene Tätigkeit erregt in ihnen Rezeptoren, welche Proprio-Rezeptoren sind. Auf diese Weise erregen während einer muskulösen Bewegung, welche durch einen Hautreiz des Rückenmarkshundes verursacht wird, der Wechsel in der Gestalt und Spannung des Muskels, die Bewegungen der Gelenke etc., die Rezeptoren in jenen Gebilden, und diese wiederum veranlassen einen Reflex in ihren eigenen Bögen, welcher oft eine „alliierte“ Beziehung mit dem von der Haut ausge-

lösten Reflex hat. In einer Klasse solcher Fälle scheint der Reflex von dem Muskelgelenkapparat den von der Haut hervorgerufenen Reflex zu verstärken. Reflexbeugung des Beines wird verursacht durch Reiz des zentralen Nervenendes eines Kniebeugemuskels (58, 161). Wenn einzeln erregt, sind die von afferenten Fussnerven und die vom Nerv des Kniebeugers erregten Reflexe sich sehr ähnlich; bei gleichzeitig erregter Reizung „bahnen“ sie sich gegenseitig. Dieser Fall ähnelt daher dem der Reflexe von zwei angrenzenden Punkten in dem rezeptorischen Felde des Kratzreflexes. Der von der Fusshaut ausgelöste Reflex und der von dem Kniebeugemuskel ausgelöste sind „alliierte“ Reflexe. Hier liegt Alliiierung und Bahnung zwischen einem Reflex des proprio-rezeptiven Feldes und einem Reflex des extero-rezeptiven Feldes vor. Ähnlich, falls der Kniestoss als ein Zeichen des Reflextonus angenommen wird, verursacht durch die afferenten Nervenendigungen in den Kniestossmuskeln selbst (161), verstärken ihn, wie bekannt, viele von der extero-rezeptiven Oberfläche auslösbarer Reflexe. Ein umfassender Bericht darüber ist in Sternbergs Monographie geliefert worden (1893 [59]). Auch hier gehören die Reflexe, welche „alliiert“ sind und Verstärkung und Bahnung zeigen, nicht im gewöhnlichen Sinn zur ersten Kategorie, einer wie der andere, sondern sie haben Reflexbögen, die in rezeptiven Organen verschiedener Art beginnen. Jedoch sind die Bögen „alliierte“ Bögen, da sie harmonisch auf dieselbe „letzte gemeinsame Strecke“ wirken.

§ 6. IV. Und Reflexe, deren Bogen in rezeptorischen Feldern beginnen, selbst wenn sie weiter entfernt als die oben erwähnten sind, können auch „alliierte“ Beziehung haben. Bei dem bulbospinalen Hund wird Reizung der äusseren Zehe der Hinterpfote eine Reflexbeugung des Beines erwecken, und Reizung jeder anderen Zehe ruft praktisch denselben Reflex hervor, und wenn Reizungen von mehreren dieser Punkte gleichzeitig kombiniert werden, so entsteht derselbe Reflex nur schneller als wie nur von einem. Diesen Reizen kann gleichzeitig noch Reizung von Punkten der gekreuzten Vorderpfote hinzugefügt werden; Reizung dort gibt von sich aus nur Beugung des Hinterbeins (80) und bei gleichzeitigem Reiz von Vorder- und Hinterpfote geht die Beugung wie zuvor weiter; jedoch vielleicht schneller, d. h. dass mehrere einzelne Reflexe in ihrer Wirkung auf die hintere Extremität übereinstimmen. Weiter kann zu diesen, gleichzeitige Reizung des Steisses (80) und des gekreuzten Ohrlöffels (80) hinzukommen; und die Reflexe dieser Reize verbinden sich alle in Beugung des Hinterbeines. Exner (41) und andere haben gezeigt, dass, bei Erregung verschiedener Punkte des Zentralnervensystems selbst, sogar weit voneinander entfernte Punkte Bahnung für ihre gegenseitigen Reaktionen ausüben und für verschiedene von der Haut verursachte Reflexreaktionen. So konvergieren Reflexe, die an ganz verschiedenen Punkten erzeugt, und die weit voneinander getrennte Bahnen im

Gehirn durchlaufen, nach demselben motorischen Mechanismus (letzte gemeinsame Strecke) und wirken harmonisch auf ihn ein. Reflexbogen von ganz getrennten Teilen verbinden sich und ergiessen ihren Einfluss harmonisch in denselben Muskel. Die motorischen Neurone eines Kniemuskels, z. B. sind der Terminus ad quem der Reflexbögen, die in Rezeptoren nicht nur ihres eigenen Fusses, sondern auch vom gekreuzten Vorderfuss und dem Ohrlöffel und dem Steisse, auch unzweifelhaft vom Ohrlabyrinth, den Geruchsorganen und den Augen entstehen (108).

Man sieht, dass wenn wir als Standpunkt irgend einen motorischen Nerv eines Muskels nehmen, er aus einer Anzahl motorischer Neurone besteht, die mehr oder weniger an einen einzigen Mechanismus gebunden sind; von den Reflextätigkeiten des Organismus kann eine Anzahl in eine Gruppe vereinigt werden, da sie alle während ihres Verlaufes gemeinsam nach diesem motorischen Mechanismus konvergieren, nach dieser letzten gemeinsamen Strecke, sie in Tätigkeit setzen und mit Rücksicht auf dieselbe in einem harmonischen wechselseitigen Verhältnis stehen. Sie sind mit Rücksicht darauf das, was wir oben „alliierte“ Reflexe nannten.

§ 6. V. Die Beispiele für alliierte Reflexe, welche in diesem Essay zitiert wurden, hatten bisher als Resultat für die letzte gemeinsame Strecke eine Steigerung ihrer Tätigkeit, d. h. ihrer Tätigkeit als ein Entlader nervöser Impulse. Aber dieselbe letzte gemeinsame Strecke lässt sich auch als mit gewissen Reflexen verbunden nachweisen, die von anderen rezeptorischen Punkten entstehen und die seine Tätigkeit als Entlader nervöser Impulse herabsetzen. Reflexe, welche diese Wirkung ausüben, sind „hemmend“, während die oben erwähnten Reflexe „erregend“ genannt werden können. Hemmende Reflexe sind hauptsächlich durch eine Art refraktären Zustandes der Untersuchung zugänglich, welchen sie dem efferenten Teil ihres Bogens aufprägen, und welche durch gleichzeitige Erregung von Reflexen, die den Bogen erregen sollten, geprüft wird.

Gerade wie in Beziehung auf eine und dieselbe letzte gemeinsame Strecke gewisse excitatorische Reflexe zusammenwirken, ebenso harmonisch wirken hemmende Reflexe, verstärken und bahnen sich gegenseitig. So ist die Reflexhemmung des Kniebeugers (Rückenmarkshund) regelmässig auslösbar durch Hautreiz einer Zehe der gekreuzten Hinterpfote; und die gleichzeitigen Reize von zwei oder mehr Zehen und von dem Fussrücken der gekreuzten Pfote vereinigen und verstärken sich gegenseitig bei ihrer Reflexhemmung des Kniebeugers; diesen Reizen kann Reizung der homonymen Vorderpfote hinzugefügt werden (80, 161): alle diese Reflexe vereinigen sich harmonisch und üben einen vereinten hemmenden Einfluss auf die Kniebeuger aus. Die Verbindung von Reflexen, mit Rücksicht auf irgendeine letzte gemeinsame Strecke, kann ebenso weit ausgedehnt und ebenso stark sein, wenn das Endresult dieser Reflexe in

Gestalt von Hemmung, als wenn es in Gestalt von Erregung auftritt. Daher gibt es ausser der Kategorie der oben erwähnten „alliierten erregenden“ Reflexe noch eine Kategorie von „alliierten hemmenden“ Reflexen. Unter diese letztere Kategorie werden Unterabteilungen kommen, die den vier schon oben bei den alliiert erregenden Reflexen erwähnten analog sind. Beispielshalber: der Reflex der proprio-rezeptiven Nerven des Kniebeugermuskels vereinigt sich mit und verstärkt den Beugungsreflex von der Fusshaut desselben Beines zu einer resultierenden Reflexhemmung des Extensor des homonymen Knies (161). Es folgt daraus: ebenso wie sich zwei oder mehr erregende Reflexe im Verhältnis der Ähnlichkeit ihrer Endwirkung vereinigen, ebenso können sich auch zwei oder mehr hemmende Reflexe vereinigen, als „alliierte Reflexe“.

§ 6. VI. Aber es gibt Reflexe, die weder rein erregend noch rein hemmend sind. Z. B. ist der Beugungsreflex des Hinterbeines (Katze und Hund) zu ein und derselben Zeit erregend für die Neuronen der Beuger (Knie) und hemmend für die Neuronen der Strecker (Knie). Reflexe, welche gleichzeitig an einem Orte hemmen und an einem Orte erregen, mögen der Bequemlichkeit halber Reflexe mit doppeltem Zeichen benannt werden \pm Reflexe. Von allen Reflexen, die auf die Skelettmuskeln wirken, sind die Reflexe doppelten Zeichens vielleicht die zahlreichsten.

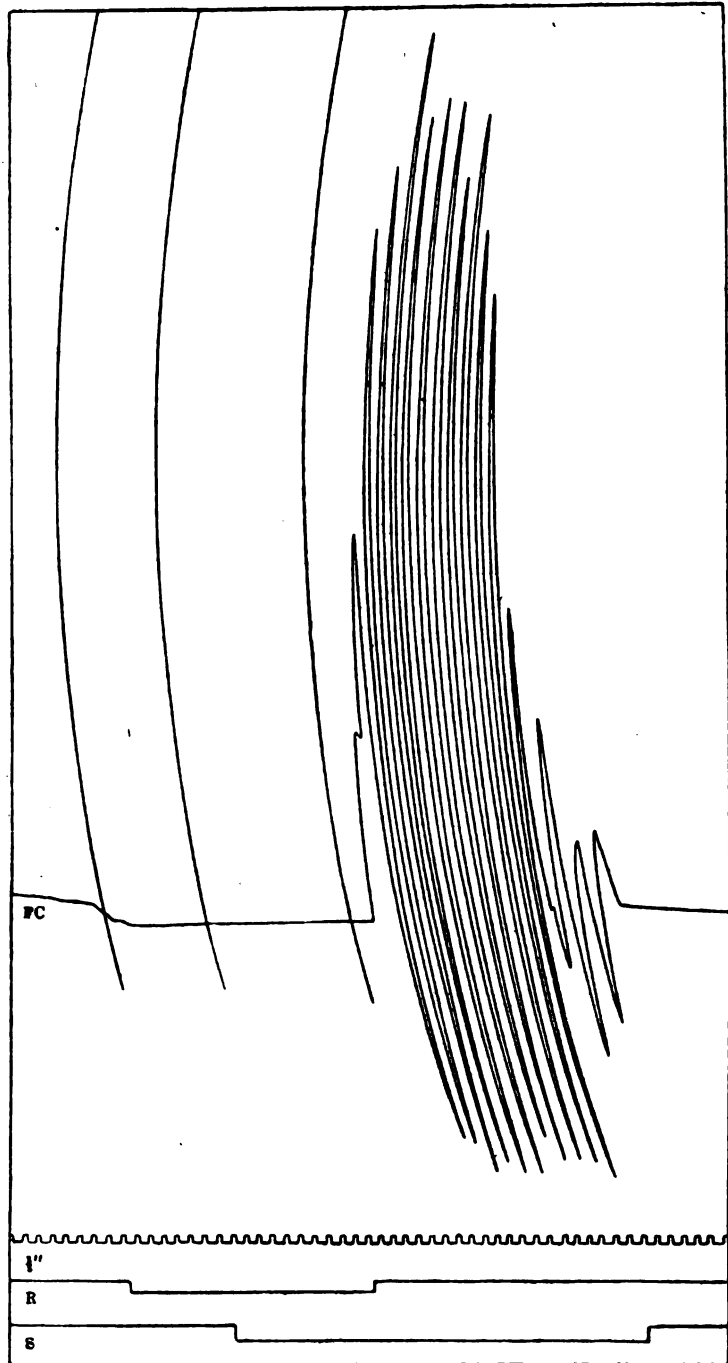
Reflexe doppelten Zeichens können „alliierte“ Beziehung zueinander haben, z. B. die einzelnen Reflexe der „Beugungsreflextypen“.

Auch gibt es noch andere Reflexe, die weder rein hemmend noch rein erregend sind. Dies sind die Reflexe, welche während der Fortdauer oder Wiederholung des erregenden Reizes refraktäre Perioden zeigen. Mehrere rhythmische Reflexe scheinen diesen Charakter zu haben, nämlich der Schluckreflex, der Kratzreflex. Wenn wir den refraktären Zustand als eine Art Hemmungszustand ansehen, dann folgt bei diesen Reflexen ein Hemmungszustand einem Erregungszustand. Der Unterschied zwischen einem dieser Reflexe und einem der oben erwähnten Reflexe doppelten Zeichens ist, dass bei dem letzteren (nämlich dem Beugungsreflex des Hinterbeines) die entgegengesetzten Zeichen gleichzeitig an getrennten Orten geschehen, während bei ersterem (nämlich dem Kratzreflex) die entgegengesetzten Zeichen nacheinander an demselben Orte geschehen. Es scheint ein analoger Unterschied wie der zwischen „simultanem und succesiven Kontrast“ beim Gesichtssinn zu sein. Der Beugungsreflex sei ein Reflex simultanen doppelten Zeichens; der Kratzreflex sei ein Reflex succesiven doppelten Zeichens. Diese Reflexe, jeder in seiner eigenen Art, können als alliierte Reflexe vereinigt werden, z. B. der Beugungsreflex, der Kratzreflex.

§ 7. Aber nicht alle Reflexe, die mit ein und derselben letzten gemeinsamen Strecke verbunden sind, stehen zueinander in der Beziehung der „alliierten Reflexe“. Es möge mir erlaubt sein zur Erläuterung wieder auf

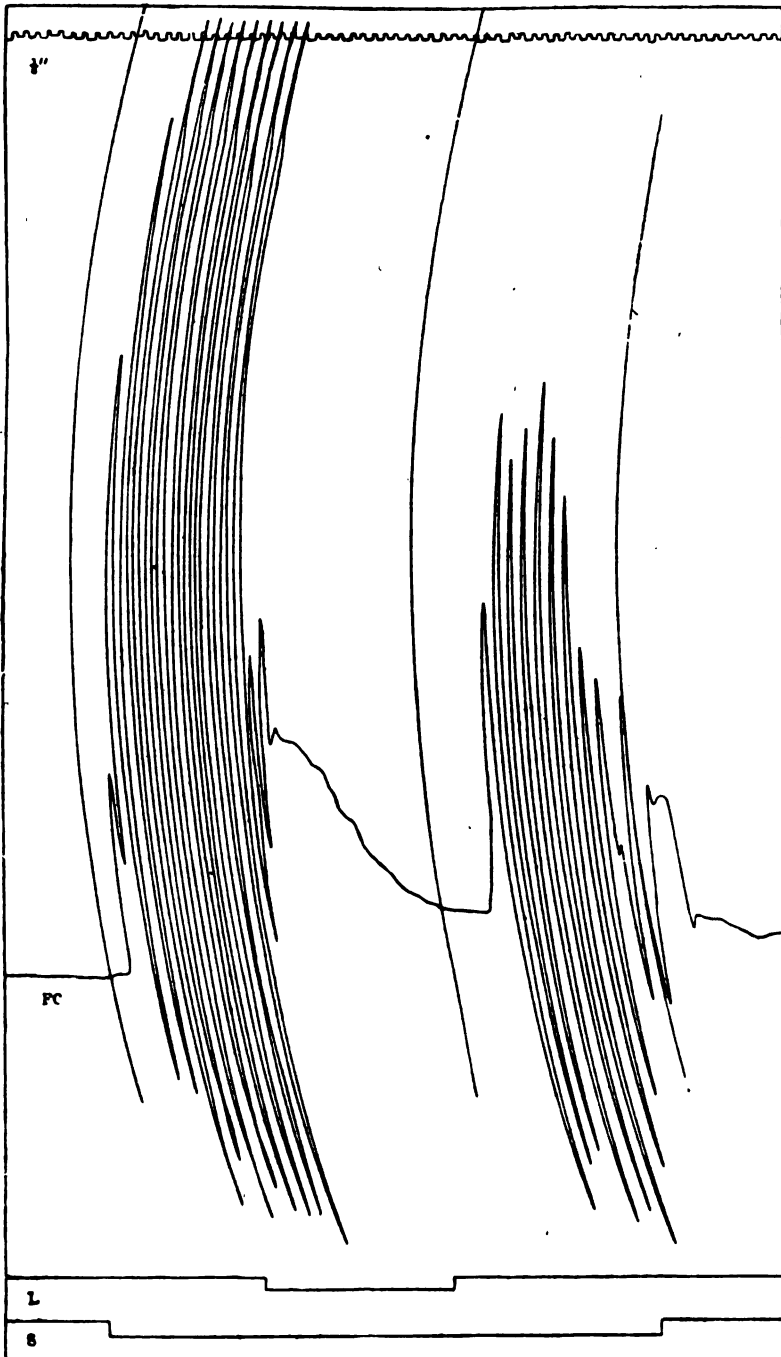
den Kratzreflex zurückzukommen. Man nehme an, dass während des Kratzreflexes ein Reiz am Fuss, aber nicht an der kratzenden, sondern an der entgegengesetzten Seite, angebracht wird (Fig. 1 B, R). Das linke Bein, welches den Kratzreflex als Antwort auf den Reiz an der linken Schulterhaut ausübt, wird durch den Reiz des rechten Fusses in seiner Bewegung unterbrochen, obwohl der Reiz an der Schulter, welcher die Kratzbewegung hervorrufen soll, die ganze Zeit unverändert erhalten wird (143, 159). Der Reiz an dem rechten Fusse wird zeitweise einen Kratzreflex unterbrechen oder unterdrücken oder seinen Anfang verzögern; welches dieser Ereignisse eintritt, hängt von den zeitlichen Verhältnissen der Anbringung der Reize an den miteinander konkurrierenden Bögen ab. Fig. 4 zeigt den dritten Fall. Dort ist Interferenz zwischen den beiden Reflexen und der eine wird durch den anderen gehemmt. Die letzte gemeinsame Strecke, die von dem linken Kratzreflex benutzt wird, ist auch dem von dem rechten Fuss ausgelösten Reflex gemeinsam. Dieser letztere Reflex erzeugt an dem entgegengesetzten (linken) Knie Streckung; indem er das tut, verursacht er ständige Erregung der Neuronen der Strecker dieses Knies und hemmt beständig die Neuronen der Beuger (161). Aber der Kratzreflex verursacht rhythmische Erregung der Neuronen des Beugers. In diesem Widerstreit sind daher die Neurone der Beuger eine letzte gemeinsame Strecke unter dem Einfluss von zwei antagonistischen Reflexen, von denen einer sie zur rhythmischen Entladung viermal in der Sekunde anregen würde, während der andere fortwährend alle Entladung in ihnen unterdrücken würde. Hier besteht daher eine antagonistische Beziehung zwischen Reflexen, die in ein und dieselbe gemeinsame Strecke einmünden.

Ferner kann, wenn während Reizung der Haut der Schulter den Kratzreflex hervorruft, die Haut der Hinterpfote an derselben Seite gereizt wird, dem Kratzen Einhalt getan werden (143, 159). (Fig. 5.) Reizung der Haut der Hinterpfote durch irgend einen der verschiedenen Reize, die den Charakter haben den Teil mit Schaden zu bedrohen (128), verursacht, dass das Bein gebeugt wird, indem der Fuss nach oben gezogen wird durch stetig andauernde Kontraktion der Beuger des Knöchels, des Knies und der Hüfte. Bei dieser Reaktion setzt sich der Reflexbogen folgendermassen zusammen: unter schematischen Voraussetzungen, ähnlich wie bei denen, welche in bezug auf das Kratzreflexschema erwähnt wurden: 1. das rezeptorische Neuron (Fig. 1 B, L), nocirezeptiv, vom Fuss bis zum Rückenmarkssegment, 2. das motorische Neuron (Fig. 1 B, F C) zum Beugermuskel, nämlich der Hüfte (ein kurzes intraspinales Neuron, wahrscheinlich eine Schaltzelle (von Monakow) existiert sehr wahrscheinlich zwischen (1) und (2), ist aber der Einfachheit willen ausgelassen). Daher ist dort ein Bogen, der in dieselbe letzte gemeinsame Strecke einmündet wie S α P α , Fig. 1 B. Das motorische Neu-



Figur 4.

Interferenz des Reflexes von der Haut des entgegengesetzten Fusses mit dem Kratzreflex. FC der Beugemuskel der linken Hüfte (Fig. 1 B, FC). B. die Signallinie, mit welcher der Anfang, die Fortsetzung und der Schluss eines Hautreizes des rechten Fusses bezeichnet wird (Fig. 1 B, R). S. Signallinie, welche die Periode des Reizes an der Haut der linken Schulter bezeichnet (Fig. 1 B Sa). Die Fähigkeit des Reizes S den Kratzreflex zu erzeugen, tritt erst ein bei Schluss des Reizes R; d. h. S erhält Verbindung mit der letzten gemeinsamen Strecke (dem motorischen Neuron des Beugemuskels) nur wenn R sie aufgibt. Reiz R, während er S von FC ausschliesst, verursacht leichte Erschlaffung durch FC selbst. Zeit ein Fünftel Sekunde. Von links nach rechts gelesen.



Figur 5.

Interferenz zwischen der Reflexaktion des linken Hüftbeugers FC, welche durch den nervösen Bogen der linken Pfote (L. Figur 1 B) und des Kratzreflexes verursacht wird. Der Reiz der Rückenhaut (Fig. 1 A) welcher den Kratzreflex herbeiführte, gezeichnet von der Signallinie S. Später wurde der Reiz am Fusse angebracht, Signallinie L. Dieser letztere Reiz unterbricht den klonischen Kratzreflex. Die Zeit ist oben in Fünftel Sekunden angegeben. Die Kurve wird von links nach rechts gelesen.

ron FC ist eine Bahn, die ihm und dem Kratzreflexbogen gemeinsam ist; diese beiden Bögen benutzen dasselbe effektorische Organ, nämlich den Kniebeuger und benutzen es mittelst des gemeinsamen Mediums der terminalen Bahn FC. Aber obgleich die Bahnen für beide Reflexe in dieselbe letzte gemeinsame Strecke einmünden, ist doch die erregende Beugerwirkung, die für jeden spezifisch ist, auffallend in den beiden Fällen verschieden. Beim Kratzreflex ist die Beugerwirkung eine intermittierende Wirkung, bei dem nocirezeptiven Beugungsreflex ist die Beugerwirkung eine beständige und anhaltend. Die beigegegebene Kurve (Fig. 5) zeigt das Resultat des Widerstreits zwischen den beiden Reflexen. Der eine Reflex unterdrückt den anderen in der gemeinsamen Strecke. Ein Kompromiss ist nicht ersichtlich. Der Kratzreflex wird durch den des nocirezeptiven Bogens von dem homonymen Fuss beseitigt. Ein Fussreiz, der zu schwach ist um mehr als eine minimale Reflexbewegung hervorzurufen, wird oft genügen um vollständig den Kratzreflex zu unterbrechen, zu unterdrücken oder dessen Einsetzen zu verhindern.

Der Reiz, welcher vorher genügte um den Kratzreflex hervorzurufen, ist nicht länger mehr wirksam, obgleich er die ganze Zeit fortgesetzt wird. Wenn jedoch der Fussreiz aufhört, kehrt der Kratzreflex wieder. Obgleich in dieser Hinsicht keine erzwungene Untätigkeit besteht, gibt es doch eine Interferenz, welche äquivalent, wenn nicht dasselbe wie Hemmung ist. Es gibt kein Aufhören der Tätigkeit bei dem motorischen Neuron, aber eine Art der Tätigkeit, die ihm aufgeprägt wurde, wird plötzlich unterbrochen und eine andere tritt an ihre Stelle.

Die Anwendung des Wortes „Hemmung“ in Fällen, in welchen die entladende Tätigkeit einer Art einfach einer anderen Art von entladender Tätigkeit folgt, scheint mir geeignet Verwirrung zu stiften. Deshalb scheint es mir vorteilhaft einen Ausdruck zu gebrauchen, der die Unterdrückung eines Reflexes durch einen anderen bezeichnet, ohne Rücksicht darauf, ob das Resultat in der gemeinsamen Strecke — Folgeneuron — Verminderung oder Erhöhung oder eine andere Form der Veränderung der entladenden Tätigkeit ist. Für solch einen Gedanken ist das Wort „Interferenz“ von Wundt (36) eingeführt worden, und ist von A. Tschermak (84) und anderen gebraucht worden. Es scheint mir passend zu sein und ich folge ihnen, indem ich es brauche. Ich glaube, dass der etwas verbreitete Gebrauch von „Hemmung“ für eine Anzahl von Phänomenen, die in manchen Hinsichten verschieden sind, obgleich alliiert, teilweise zu der verschiedenen Ansichtsäußerung von verschiedenen Beobachtern beiträgt, z. B. von R. du Bois-Reymond und mir. Wenn dem so ist, so ist dieser Unterschied weit mehr sprachlich als ein begrifflicher.

Der Kernpunkt bei der Interferenz zwischen dem Beugungsreflex und dem Kratzreflex ist der, dass beide die-

selbe letzte gemeinsame Strecke FC zu verschiedenen Wirkungen benutzen; genau ebenso verhält es sich mit dem Kernpunkt bei der Interferenz zwischen dem gekreuzten Extensionsreflex und dem Kratzreflex. Augenscheinlich benutzen daher auch der homonyme Beugungsreflex und der gekreuzte Extensionsreflex beide die letzte gemeinsame Strecke FC. Und auch sie benutzen sie mit verschiedenen Wirkungen, z. B. wenn das motorische Neuron für den Kniebeuger als Repräsentant der letzten gemeinsamen Strecke angenommen wird, regt ihn der homonyme Beugungsreflex zu entladender Tätigkeit an aber der gekreuzte Extensionsreflex hindert ihn an der Entladung. Daraus folgt, dass, wenn während der direkte Beugungsreflex im Fortschreiten ist, der gekreuzte Fuss gereizt wird, die Reflexkontraktion des Kniebeugers gehemmt wird (161). Daher unterbricht nicht nur der gekreuzte Extensionsreflex den Kratzreflex, sondern auch den homonymen Beugungsreflex.

Ferner ist bei allen diesen Interferenzen zwischen Reflexen die von der Interferenz eingeschlagene Richtung umkehrbar. So, ist der Kratzreflex nicht nur dem ausgesetzt unterbrochen zu werden, sondern umgekehrt ist er selbst imstande, entweder den homonymen Beugungsreflex oder den gekreuzten Ausdehnungsreflex zu unterbrechen; der homonyme Beugungsreflex ist nicht allein fähig von dem gekreuzten Streckungsreflex unterbrochen zu werden, sondern kann umgekehrt seinerseits den gekreuzten Streckungsreflex unterbrechen. Diese Interferenzen sind daher in ihrer Richtung umkehrbar. Was die Bedingungen anbetrifft, welche bestimmen, welcher Reflex unter zwei oder mehr, welche miteinander konkurrieren, die Oberhand über die letzte gemeinsame Strecke gewinnen und dadurch seine Wirkung zum Ausdruck bringen soll, dies ist für spätere Erwähnung aufgespart.

In bezug auf die letzte gemeinsame Strecke FC können daher die Reflexe, welche darin zum Ausdruck gelangen, in Abteilungen gruppiert werden, nämlich diejenigen, welche sie auf eine Weise erregen, diejenigen, welche sie auf eine andere Weise erregen, und diejenigen, welche sie hemmen. Die Reflexe, welche jede dieser Abteilungen zusammensetzen, stehen in einer solchen Beziehung zu Reflexen **derselben Abteilung**, dass sie mit ihnen „alliierte“ Reflexe bilden. Aber ein Reflex, der zu irgend einer dieser Abteilungen gehört, steht in einer derartigen Beziehung zu einem Reflex, der zu einer anderen Abteilung gehört, dass er in Hinsicht auf den letzteren ein **antagonistischer** Reflex ist; der Zutrittsort zu der letzten gemeinsamen Strecke wird dann das, was H. E. Hering (115) den „Kollisionsort“ nennt. Diese Korrelation der Reflexe rings um das Neuron der Flexoren des Beines der Art, dass manche Reflexe gegenseitig alliiert und andere gegenseitig antagonistisch in bezug auf dieses

Neuron sind, mag als ein Paradigma der Korrelation der Reflexe dienen um jede letzte gemeinsame Strecke, nämlich um jeden motorischen Nerv zu einem Skelettmuskel. Und dieses ist nicht nur anwendbar für die rein erregenden und die rein hemmenden Reflexe, sondern auch für die Reflexe „doppelten Zeichens“.

§ 8. Man muss sich jedoch auch daran erinnern, dass die letzte gemeinsame Strecke, obgleich sie oft eine funktionelle Einheit darstellt, besonders bei zusammengesetzten Reflexen, eine sehr komplexe sein kann. Es kommt häufig vor, dass die letzte Strecke eines komplizierten Reflexes teilweise co-extensiv mit der letzten gemeinsamen Strecke eines anderen Reflexes ist. Bei zwei zusammengesetzten Reflexen kann es sich ereignen, dass die Reflexbögen in bezug auf einen Teil ihrer letzten gemeinsamen Strecke „alliierte Reflexe“ sind und antagonistische Reflexe in bezug auf einen anderen Teil davon sind. Es möge mir erlaubt sein, hierfür wieder am Kratzreflex ein erläuterndes Beispiel zu geben. Es wurde oben erwähnt, dass der Kratzreflex einseitig sei. Das ist nicht ganz streng genommen der Fall. Es ist wahr, dass wenn die rechte Schulterblattregion gereizt wird, das rechte Hinterbein kratzt und wenn die linke Schulterblattregion gereizt wird, das linke Hinterbein kratzt. Wenn aber beide Schultern zu gleicher Zeit gereizt werden, kratzt das eine oder das andere Bein, aber nicht beide zusammen. Dies zeigt, dass der Kratzreflex, obgleich er beim ersten Anblick einseitig erscheint, er es genau genommen nicht ist. Angenommen die linke Schulter wird gereizt, dann kratzt das linke Bein; wenn man das rechte Bein untersucht, findet man, dass es eine leichte andauernde Extension mit einiger Abduktion aufweist (150). Diese Streckung des gekreuzten Hinterbeines, welche die Kratzbewegung des homonymen Hinterbeines begleitet, trägt dazu bei das Tier auf drei Beinen zu tragen, während es mit dem vierten kratzt. Weiter sei angenommen, dass der Reiz an der linken Schulter die Kratzbewegung des linken Beines hervorruft und dann die Haut an der rechten Schulter in geeigneter Weise und stark gereizt werde. Dieser letztere Reiz hemmt oft die Kratzbewegung in dem entgegengesetzten Bein und bringt ihn im eigenen hervor, d. h. der Reiz an der rechten Schulter setzt nicht nur die Beugemuskel des Beines seiner eigenen Seite in eine kratzende Tätigkeit, aber er hemmt die Beugemuskeln des entgegengesetzten Beines, weil mit Erregung des Streckers des letzteren Beines Hemmung ihrer Antagonisten, der Beuger, Hand in Hand geht. Die motorischen Neurone der Beugermuskeln des linken Beines sind ein Teil der letzten gemeinsamen Strecke nicht nur für den Kratzreflex der linken Schulter, sondern auch für den Kratzreflex der rechten Schulter; aber im ersten Falle wird diese letzte gemeinsame Strecke in rhythmische entladende Tätigkeit versetzt, im letzteren Falle wird sie ständig in der entladenden Tätigkeit gehemmt.

Wiederum ist der homonyme Beugungsreflex des Hinterbeines (Rückenmarkshund) nur der Hauptteil eines grösseren zusammengesetzten Reflexes, der bilateral ist und aus Beugung des Beines derselben Seite und Streckung des gekreuzten Beines (dem gekreuzten Streckungsreflex [15]) besteht. Da dem so ist, ist die gegenseitige Beziehung zwischen dem vollständigen Kratzreflex, nämlich des linken Fusses, die, dass die homonymen ungekreuzten Teile eines jeden Reflexes interferieren und als antagonistische Reflexe gegenseitig in Beziehung stehen; aber die gekreuzten Teile eines jeden Reflexes verbünden sich miteinander in der Erregung der Extensorneurone und in der Hemmung der Neurone der Flexoren des rechten Beines und sind miteinander als „alliierte“ Reflexe verwandt.

§ 9. Es ist die Übertragung der letzten gemeinsamen Strecke von der Gruppe einer Reflexreihe auf eine andere, welche die Veränderung hervorruft, die bei jedem Schritt in der regelmässigen Reaktionsfolge erscheint, welche wir normalerweise im Verhalten des Tieres ablaufen sehen, wobei wir jede Frage nach dem Bewusstsein hinsichtlich des Ablaufes beiseite lassen. Diese Transferenz ist am auffallendsten in dem Falle, wenn die Reflexabteilungen zwischen welchen die letzte gemeinsame Strecke ausgetauscht wird, „antagonistische Reflexe“ sind. Zwei Klassen dieser Art von Fällen sind hauptsächlich gewöhnlich vorkommend und können als Beispiel angeführt werden, nämlich (α) „alternative Reflexe“ und (β) „kompensatorische Reflexe“.

Diese ersteren werden sehr deutlich bei Richtungsänderungen der Bewegung gesehen (15, 81, 127 166), z. B. wenn Streckung einer Beugung bei der Schreitbewegung eines Gliedes vom Rückenmarkstiere folgt. Hier folgen antagonistische Reflexe abwechselnd einander in zwei letzten gemeinsamen Strecken. Das Wesen eines alternierenden Reflexes besteht darin, dass Erregung und Hemmung aufeinander in zwei (oder mehr) letzten gemeinsamen Strecken folgen, dadurch verursacht, dass eine Reihe von antagonistischen Reflexen der Reihe nach von ihnen Besitz ergreift. Bei einem gewöhnlichen rhythmischen Reflex wird periodische Erregung (und refraktärer Zustand) wiederholentlich in rhythmischen Intervallen in einer letzten gemeinsamen Strecke erzeugt. Daher ist jeder alternierende Reflex ein rhythmischer Reflex, aber nicht jeder rhythmische ist ein alternierender Reflex. Die Bewegung der Wirbeltierextremität bei der Lokomotion gibt Beispiele für „alternierende“ Reflexe; wahrscheinlich ist die Schwanzbewegung des Fisches beim Schwimmen ein ähnliches Beispiel, ist aber bis jetzt noch nicht auf ihre Reflexanordnung analysiert worden. Alternierende Reflexe sind ein gutes Untersuchungsfeld für „reziproke Innervation“ antagonistischer Muskeln.

„Kompensatorische“ Reflexe bieten ein etwas ähnliches Problem, wobei der kompensatorische Reflex eine Rückkehr zu einem Zustand des Reflex-

gleichgewichts ist, welches durch einen dazwischen kommenden Reflex gestört wurde, zu welchem der kompensatorische Reflex im diametralen Antagonismus steht. Einige Kompensationsreflexe werden durch passive Bewegungen erregt, andere durch aktive Bewegungen. Es sind die letzteren, die hier in Betracht kommen. Viele Reflexbewegungen sind interkurrente Reaktionen, welche in einen Zustand nervösen Gleichgewichts, selbst reflektorischen Ursprungs, hineinbrechen. Nehmen wir den Fall des „Beugungsreflexes“ des Beines (Rückenmarkshund), der durch kurzen Reiz während der Enthirnungstarre (80) (decerebrate rigidity) verursacht wurde, wo das Tier vom normalen Standpunkte aus eine bulbär-spinale Maschine ist. Denken wir uns das Tier mit horizontalem Rückgrat und hängenden Gliedern aufgehängt. Man findet, dass die Glieder sich in leichter positiver Streckung befinden, ähnlich als wenn das Tier stünde; diese leichte Streckung ist eine aktive, denn sie ist eine reflektorische und die periphere Quelle der aufrecht erhaltenen Reflexlage ist bis zu den Bögen zu verfolgen, welche in den Extensormuskeln entstehen, vermutlich in Verknüpfung mit einigen von dem Ohrlabyrinth. Das Tier atmet ruhig und regelmässig. Seine Skelettmuskulatur zeigt sonst keine Bewegungen, obgleich seine Reflextätigkeit beträchtlich und die ganze Zeit im Fortschreiten begriffen ist, wie sich schon aus der ständigen Reflexextension der Glieder ergibt. Wenn dann ein Fuss durch einen kurzen Reiz erregt wird, so wird eine Reflexbeugung im Gliede veranlasst. Das Glied wird an der Hüfte, am Knie und am Knöchel hinaufgezogen. Die Bewegung ist kurz; nach dem Hinaufziehen kehrt das Glied in seine frühere hängende Lage zurück. Es ist in vielen Fällen leicht zu sehen, dass der Zustand der Streckung, welcher wieder angenommen wird, viel ausgesprochener ist als er war, ehe der interkurrente Beugungsreflex auftrat (161). Es ist ebenfalls leicht ersichtlich, dass beim Zurückbringen des Gliedes die Extension nicht ein einfaches Sinken infolge der Schwere ist, sondern es ist eine Rückkehr in die frühere Lage durch eine aktive Bewegung. Obgleich es scheinen mag, dass in einem solchen Falle die Reflexwirkung des interkurrenten Reizes mit der Einstellung des interkurrenten Reflexes (Beugung) aufhört, welchen er augenblicklich hervorrief, so ist doch in Wirklichkeit die abschliessende Phase eine aktive (Reflex) Rückkehr zu dem vorherbestehenden Zustand. So rief der störende Reiz nicht nur den Beugungsreflex hervor, sondern auch sekundär zu diesem und durch diesen, einen antagonistischen Reflex dazu. Dieser letztere Extensionsreflex ist antagonistisch zu dem ersteren, welcher ursprünglich das Feld behauptete. Als der „Beugungsreflex“ das nervöse Gleichgewicht zerstörte, verdrängte er den entgegengesetzten Extensionsreflex von gewissen terminalen Strecken, welche diesem und jenem gemeinsam sind. Seine eigene Reaktion verursachte nachfolgende Reflextätigkeit, die ihr selbst antagonistisch war, und dies bringt Wiederaufnahme der ursprünglichen Reflexhaltung, welche unter den zurzeit obwaltenden Bedingungen (Schwere etc.).

dem neuralen Gleichgewicht genügte. Die ganze interkurrente Reflexstörung wird tatsächlich durch den „kompensatorischen Reflex“ beendet. In diesem Falle scheint der kompensatorische Reflex primär bis zu den proprio-rezeptiven (muskulären) afferenten Bahnen von den Muskeln, den Gelenken etc. des Gliedes verfolgbar zu sein. Kompensatorische Reflexe sind aber besonders sichtbar in Reflexreaktionen, welche in labyrinthären Erregungen ihren Ursprung haben (Ewald, Lee, Loeb, Lyon, Muskens, Nagel und andere) und beim enthirnten Tiere kommt dieser kompensatorische Reflex des Gliedes vermutlich den afferenten Bahnen der Gliedermuskeln und den labyrinthären Erregungen zu, da diese miteinander in Reflexverbindung wirken.

Ein Beispiel, wie das soeben gegebene, erläutert weiter das, was früher gesagt wurde (II. § 6, III) beziehentlich der nahen Verbindung (einer sekundären, nicht unmittelbaren Art) zwischen Reflexen, die von Rezeptoren der extenso-rezeptiven (nämlich Haut) Oberfläche erzeugt wurden und solchen Reflexen, die von Rezeptoren der Tiefe, nämlich dem proprio-rezeptiven Feld erzeugt wurden. Aber in den früher gegebenen Beispielen verband sich der proprio-rezeptive Reflex, welcher sekundär erzeugt war, mit einem extero-rezeptiven (Haut) Reflex; dort ist die Beziehung zwischen dem „proprio-rezeptiven Reflex“ und dem „extero-rezeptiven“ wie zwischen „alliierten Reflexen“. In dem soeben gegebenen Beispiel der kompensatorischen Reflexe ist der proprio-rezeptive (muskulöse, tiefe) Reflex, obgleich er sekundär infolge des vorhergehenden extero-rezeptiven (Haut) Reflexes erzeugt wurde, antagonistisch zu letzterem; die beiden Reflexe sind als „antagonistische“ Reflexe verwandt. Die sekundäre und nicht unmittelbare Assoziation, welche, wie schon früher gezeigt wurde, gewisse extero-rezeptive-proprio-rezeptive Paare von Reflexen verbindet, bildet einige Male Paare aus „alliierten Reflexen“ und andere aus „antagonistischen Reflexen“.

Dass proprio-rezeptive Reflexe selbst zu antagonistischen Paaren verbunden werden können, davon liefert die Reflexkontraktion der Beugermuskeln des Knies ein Beispiel, welche manchmal zweifellos auf einem Reize des zentralen Endes des Nerven des Knieextensors beruht. (Ich schrieb dies Stromschleifen (161) zu, bin aber jetzt überzeugt, dass es manchmal wirklich auf dem Wege des Reflexes vorkommt.) Ein ähnliches Beispiel ist Baglionis (124) und Mislawskis (111 A) expiratorischer Reflex, der durch die afferenten Fasern des Nervus phrenicus auslösbar ist. Dass die Verlängerung der Reflexkontraktionen, die von Strychninvergiftung herrührt der Erregung der Muskel (proprio-rezeptiven) Reflexe zukommt (Baglioni 105), welche zu einem von anderen Rezeptoren ausgelösten Reflex sekundär ist, ist auch eine weitere Erläuterung der sekundären Verwandtschaft zwischen den proprio-rezeptiven und den oben erwähnten extero-rezeptiven Reflexen.

§ 10. Das Zusammenwirken der Reflexe ist bisher hier besprochen worden hauptsächlich mit Rücksicht auf die letzte gemeinsame Strecke, als ob die Reflexbögen sich nur in der letzten gemeinsamen Strecke treffen würden. Aber Reflexbögen, besonders wenn es längere sind und diese in weit entfernten Rezeptoren anfangen, konvergieren und treffen sich an irgend einem Orte, ehe sie die letzte gemeinsame Strecke erreichen. Die rezeptorischen Neurone, nämlich die Privatwege der Rezeptoren, enden gewöhnlich, vielleicht immer, indem sie die Zwischenstrecke (J. Hunter) erreichen, welche ihrerseits entweder in letztere Strecken oder in andere Zwischenstrecken hinführen und konvergieren. Die Zwischenstrecken selbst gehören in verschiedenen Graden Gruppen rezeptorischer Neurone gemeinsam an, welche auf sie einwirken. Die Zwischenstrecken sind daher bis zu einer gewissen Ausdehnung gemeinsame Strecken. Es kann nur geringer Zweifel darüber bestehen, dass beim Kratzreflex das langabsteigende proprio-spinale Neuron (Fig. I B, Pa oder P β) nicht nur mit einem, sondern mit einer ganzen Gruppe von afferenten Neuronen (Privatwege) aus den Rezeptoren in einem Teil des Hautfeldes des Kratzreflexes, der seinem eigenen Rückenmarkssegment entspricht, verbunden ist. Die Anatomie scheint die Existenz „intermediärer Wege“ zu beweisen, welche gemeinsame Wege für Impulse sind, welche dem Zentralorgan durch viele „rezeptorische Neurone“ überliefert werden, wie z. B. in den Gebilden der Retina, des Bulbus olfactorius etc.

Leitende Fasern einer ganzen Gruppe von Rezeptoren wirken zusammen auf einzelne Neuronen der nächsten Station ein; so ist es auch mit anderen intermediären Strecken (84, 158). Daher ist gewöhnlich jede intermediäre Strecke bis zu einer gewissen Ausdehnung eine gemeinsame Strecke, ebenso wie es gewöhnlich die rezeptorischen Neurone sind, nämlich der Privatweg selbst ist einer kleinen Anzahl von Rezeptoren gemeinsam. Deshalb unterscheidet sich die letzte Strecke von der mittleren Strecke nur darin, dass sie Gemeinschaft im höchsten Grade darstellt; um diese am meisten gemeinsame Bahn von den „Zwischenstrecken“ zu unterscheiden, wurde sie oben letzte gemeinsame Strecke genannt (159).

§ 11. Da jedes Beispiel für Konvergenz von zwei oder mehr afferenten Neuronen auf ein drittes, welches in bezug auf sie efferent ist, eine Gelegenheit zu Verbindung oder Interferenz ihrer Tätigkeiten, wie oben erwähnt, gewährt, ist jedes Gebilde, bei welchem es vorkommt, ein Mechanismus für Koordination. Betreffs der intimeren Natur des Mechanismus, welcher uns auf diese Weise Koordination gibt, wo Neuronen in einer gemeinsamen Strecke konvergieren, ist es schwierig selbst etwas zu vermuten. In dem zentralen Nervensystem der Wirbeltiere haben afferente Neurone A und B, in ihrer Konvergenz gegen und ihrer Einwirkung auf ein Neuron Z, gegen welche sie führen, keinerlei laterale direkte Verbindung miteinander, wenigstens scheint kein klarer Beweis dafür da zu sein. Es scheint demnach, dass das einzige

Bindeglied zwischen A und B das Neuron Z selbst ist. Z selbst sollte deshalb das Koalitionssfeld von A und B sein, wenn sie „alliierte Reflexe“, das Interferenzfeld, wenn sie „antagonistische Reflexe“ übertragen. Wenn wir die oben erörterte Auffassung zugeben, dass an der Verbindung (Synapse) zwischen A und Z und ähnlich zwischen B und Z eine trennende Oberfläche existiert, eine Membran im physikalischen Sinne, so scheint eine weitere Wirkung daraus ableitbar zu sein. Nehmen wir eine Anzahl verschiedener Neuronen an A, B, C etc., von welchen jeder getrennt durch Synapsis zu einem Neuron Z führt. Jede der Synapsen AZ, BZ, CZ, etc. ist eine Oberfläche oder eine Membran, in welche Z als ein Faktor eintritt. Z ist ihnen daher allen gemeinsam. Deshalb würde das Hereinbrechen einer Veränderung des Zustandes (erregend oder hemmend) in Z, verursacht durch irgend eines der Neuronen A, B, C, etc. als eine neue Bedingung in die nervöse Übertragung von anderen kollateralen Neuronen her in den anderen Synapsen auftreten.

In Harmonie hiermit steht die Ausbreitung des refraktären Zustandes, wie schon oben erwähnt, innerhalb der Neuronen des „Kratzreflexes“. Ein durch Neuron A verursachte Veränderung in Neuron Z, scheint den Einfluss zu besitzen, in diesem Falle Z's Verbindungspunkte mit den anderen Neuronen B, C usw. in Mitleidenschaft zu ziehen. Es lässt sich vorstellen, dass das Phänomen der Koalition und der Interferenz wenigstens teilweise auf eine solche Bedingung zurückgeführt werden kann, z. B. dass eine kurze Reaktion innerhalb eines Reflexbogens nicht nur für einen kurzen durch ihn selbst nachfolgenden „bahnt“, sondern auch für einen kurz nachfolgenden von alliierten Rezeptoren her. Die Neuronenschwelle von Z wird für Reizung von B her in einem gewissen Umfange eine Funktion der Ereignisse an der Synapse AZ sein. Dass die Punkte der Synapse AZ, BZ etc. auf diese Weise gewissermassen einen gemeinsamen Mechanismus bilden, vermindert vielleicht eine interessante Schwierigkeit, die durch Verworns (101) Demonstration erwuchs, dass die Hemmung bei „reziproker Innervation“ nicht in den motorischen Axonen besteht, obwohl sie (Verworn [101]) auf die motorische Ganglienzelle des Vorderhorns scheint zurückgeführt werden zu können. H. E. Hering (115) nimmt an, es liege „irgendwo oberhalb der Ganglienzellen“. Es erscheint mir wahrscheinlich, dass es ein Zustand der Synapse ist, ein Zustand, der sich als ein refraktärer Zustand durch das ganze Neuron hindurch nicht geltend zu machen braucht.

§ 12. Was auch immer das innere Wesen dieses Mechanismus sein möge, welcher Koordination durch Bildung einer gemeinsamen Strecke aus Nebenbahnen liefert, es bestehen solche gemeinsame Strecken in ausserordentlichem Umfange in der Architektur des grauen Zentren enthaltenden Nervensystems der Wirbeltiere. Zwei Eigenschaften dieses Systems erweisen dies auf einfache Weise.

Zählungen von Donaldson und Ingbert (129, 130) zeigen, dass die afferenten Fasern (Privatwege), welche in das menschliche Rückenmark eintreten, an Zahl die efferenten (letzte gemeinsame Strecke), welche sie verlassen, dreimal übertreffen. Nimmt man die Schädelnerven und die sogenannten optischen Nerven hinzu (bei letzteren hat selbstverständlich die Bildung der gemeinsamen Strecken schon in der Retina begonnen und die afferenten Bahnen sind im Verhältnis vermindert), so kann man die afferenten Fasern als fünfmal so zahlreich annehmen als die efferenten. Das Rezeptorsystem hat daher zu den efferenten Bahnen eine Beziehung, wie der weite Eingang eines Trichters zu dem engen Ausgang desselben. Aber jeder Rezeptor steht in Verbindung nicht nur mit einer efferenten Faser, sondern mit vielen — vielleicht mit allen, obgleich mit manchen von diesen nur durch Synapsen hohen Widerstandes. Das Gleichnis mit einem Trichter wird deshalb verbessert, wenn man annimmt, dass in dem allgemeinen Trichter des Systems, dessen Basis fünfmal so weit ist als der Ausgang, die leitenden Bahnen jedes Rezeptors als ein Trichter vorgestellt werden können, der so gekehrt ist, dass sein weiteres Ende mehr oder weniger gleich ausgedehnt mit der ganzen Austrittsfläche der letzten gemeinsamen Strecken ist (159). Dies gibt eine ungefähre Vorstellung der ungeheuer umfangreichen Bildung von gemeinsamen Strecken vermittelt Nebenstrecken, welche stattfinden muss.

Wiederum gibt es die beglaubigte Tatsache, dass durch Strychninvergiftung ein Muskel wirklich durch irgend einen afferenten Nerven des Körpers erregt werden kann, mit anderen Worten, dass jede letzte gemeinsame Strecke tatsächlich in Verbindung mit jedem einzelnen Rezeptor des Körpers steht. Man muss dies nicht notwendig wörtlich nehmen; aber selbst, wenn es nur annähernd wahr ist, zeigt es, dass die Ausdehnung, in welcher gemeinsame Strecken gebildet werden, ausserordentlich gross ist.

Angesichts solcher Betrachtungen steigt die Frage auf: Gibt es im Körper keine Reflexe, die sich gegenseitig vollständig neutral und indifferent gegeneinander verhalten? D. h. in bezug auf irgend einen Reflex, der eine gegebene gemeinsame Strecke benützt, kann kein Reflex gefunden werden, der vollkommen getrennt von ihm und weder alliiert mit ihm noch antagonistisch zu ihm ist? Es wurde oben darauf hingewiesen, dass die Koalition zwischen Kratzreflexen in dem Maasse abnimmt, als der Zwischenraum zwischen den rezeptorischen Punkten der Hautoberfläche grösser wird. Ob die Koalition in blosse Gleichgültigkeit abblasst oder in Antagonismus übergeht, haben meine Beobachtungen nicht beantwortet. Aber es gibt im Rückenmarkshunde Reflexe, die neutral und indifferent für den Kratzreflex erscheinen. Z. B. kann ein schwacher Schwanzreflex erhalten werden ohne eine sichtbare Interferenz zwischen ihm und dem Kratzreflex. Je stärker zwei Reflexe sind, je weniger

bleiben sie neutral zueinander. So kann es einen schwachen, von dem Schwanz des Rückenmarkshundes erregten Reflex ohne Interferenz mit dem „Schreitreflex“ der hinteren Extremität geben; aber ein starker Reflex (starker Reiz) im Schwanz hemmt (Goltz und Freusberg) den „Schreitreflex.“ Das räumliche Feld, in welchem ein Reflex zum Ausdruck gelangt, nimmt mit seiner Intensität zu. Zwei Reflexe können neutral zueinander sein, wenn sie schwach sind, können aber interferieren, wenn einer oder beide stark sind; wenn sie schwach sind, bleiben sie „lokal“; wenn sie stark sind, so greifen die Felder, in welchem sie zum Ausdruck gelangen, übereinander.

Aber der Beweis, dass Reflexe sich zueinander neutral in einem „Rückenmarkshund“ verhalten, ist kein Zeugnis dafür, dass sie in dem Tier, dessen ganzes Nervensystem intakt und unverstümmelt ist, neutral bleiben werden. Es ist eine kardinale Eigenschaft des Bauplanes des Nervensystemes der höheren Wirbeltiere, dass die längeren indirekten Reflexbögen, die als Extraschaltungen den kürzeren direkten beigefügt sind, alle durch das Gehirn verlaufen. Wenn die ersteren intakt sind, kann die Zahl der neutralen Reflexe geringer sein. Bei Anwesenheit der Bögen der grossen vorgelagerten Rezeptoren und des Gehirns können im Körper wenig rezeptorische Punkte sein, deren Tätigkeiten einander ganz indifferent sind. Die Korrelation von Reflexen, die von weit entfernten Punkten ausgehen, ist der krönende Beitrag des Gehirns für die nervöse Integration des Individuums.

§ 13. Die skizzierte Vorstellung läuft darauf aus, dass um jede letzte gemeinsame Strecke eine grosse Zahl, oder alle, rezeptorischen Bögen des Nervensystems in Reihen angeordnet und einteilbar sind, die nicht gleichartig auf dasselbe wirken. Man könnte denken, dass einfach zwei solche Reihen existieren, nämlich eine, welche erregt und eine, welche hemmt. Man muss sich aber daran erinnern, dass wir erst im Anfang der Kenntnis der Unterschiede der Zeitbeziehung zwischen verschiedenen Reflextypen sind. So sind beim Knie des „Rückenmarkshundes“ die Zeitbeziehungen des „Extensorstosses“ weit verschieden von denen des „gekreuzten Extensionsreflexes“, und diese wiederum vom Extensortonus, welcher den Kniestoss unterhält, und diese wieder vom Kratzreflex usw. Wir müssen deshalb zugeben, dass es mehr als zwei Reihen gibt, wenn das Kriterium um die Reihen zu unterscheiden, Interferenz ist, das heisst Unterbrechung, Umschaltung oder Tilgung an der letzten gemeinsamen Strecke.

Die letzte gemeinsame Strecke ist daher ein Werkzeug passiv in den Händen von gewissen Gruppen von Reflexbahnen. Ich habe versucht dies sehr einfach in Fig. 6 zu zeichnen. Dort werden die Reflextypen durch Linien bezeichnet, welche ihre Bahnen darstellen. Die als Beispiel gewählte letzte gemeinsame Strecke ist das moto-

rische Neuron des Kniebeugemuskels des Hundes. Reflexe, die wie „alliierte Reflexe“ auf FC wirken, werden dargestellt, als ob ihre Endigungen ganz

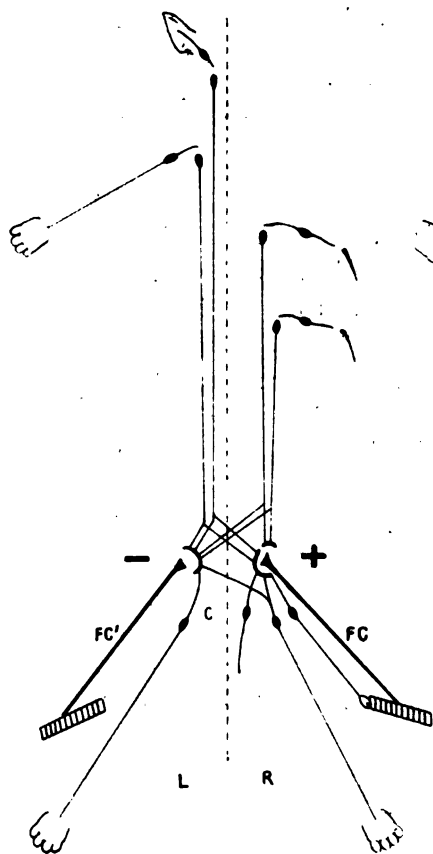


Fig. 6.

nahe beiden letzten gemeinsamen Strecken verbunden wären. Die stetig erregenden sind zusammen verbunden, die rhythmisch erregenden zusammen verbunden gezeichnet. Von den zwei Reflexen, welchen zwei symmetrische reflektorische Punkte, einer rechts und einer links, in bezug auf die letzte gemeinsame Strecke FC liefern, ist nur einer dargestellt — um das Diagramm zu vereinfachen. Um aber eine weitere Angabe über die Reflexe, die auf FC einwirken, zu haben, ist alles, was verlangt wird, die hemmende, die auf FC' gezeichnet sind, den Erregenden bei FC gezeichneten, hinzuzufügen. Man muss sie beifügen, wenn die übrigen Glieder der rechten und linken Reflexpaare von verschiedenen Körperteilen in Betracht kommen sollen. Es ist erwähnenswert, dass in vielen Beispielen, bei Säugetieren wenigstens, die Einwirkung eines von einer Seite ausgelösten spinalen Reflexes bilateral ist und in symmetrischen Punkten in Wirkung tritt, aber von entgegengesetzter Art an diesen beiden Punk-

ten, das heisst, Hemmung an einem Orte und Erregung am anderen ist.

Die grosse Veränderlichkeit der Reaktionen von Versuch zu Versuch und von Beobachtung zu Beobachtung ist zugestandenerweise eine der Schwierigkeiten, welche deren Kenntnis verzögert haben. Ihre Veränderlichkeit, obgleich oft von allgemeinen Ernährungsbedingungen abhängig, oder von lokaler Blutversorgung etc., scheint häufiger von nervösen Vorgängen herzurühren, welche sich in dem zentralen Nervenorgan durch seine eigene funktionelle leitende Tätigkeit, ganz abgesehen von der Ermüdung, abspielen. Diese funktionelle Tätigkeit erzeugt selbst von Moment zu Moment das temporäre Öffnen mancher Verbindungen und das Schliessen anderer. Die Neuronketten, die leitenden Bahnen, sind besonders in den letzten Jahren durch die Methoden von Golgi, Ehrlich, Ramon y Cajal, Apathy und anderen in reichlichem Maasse dem Mikroskop enthüllt worden. Die anatomische Verfolgung von diesen kann verglichen werden, obgleich es schwieriger zu be-

werkstelligen ist, mit der Beschreibung der Verteilung der Blutgefässe, nachdem H a r v e y s Entdeckung ihr eine Bedeutung verliehen hatte, aber ehe der vasomotorische Mechanismus entdeckt worden war. Die Blutgefässe eines Organs können zu einer Zeit geschwollen sein, zu einer anderen fast bis zur Obliteration verengt sein. Bei dem leitenden Netzwerk des Nervensystems sind die temporären Veränderungen zwar grösser, denn sie erstrecken sich bis zu vollständiger Entziehung des nervösen Einflusses. Unter Reflexhemmung kann ein Skelettmuskel seine post mortem Länge annehmen, d. h. es existiert dann nicht einmal ein Anzeichen eines tonischen, von seinem motorischen Neuron ausgeübten Einflusses (161). Die Stromrichtungen der sich umwandelnden Energie wechseln von Minute zu Minute in dem Gewebe des nervösen Netzes. FC wird von einer Gruppe von Mitgliedern einer erregenden (+) Klasse von afferenten Bögen einer Gruppe von Mitgliedern der hemmenden (—) Klasse übergeben, oder von einer rhythmischen Klasse und dann möglicherweise zurück zu einer Gruppe einer andauernd erregenden Klasse usw. Das leitende Gewebe ändert seine funktionellen Anlage hin und her, in gewissen Grenzen. Wie ein Schlag auf ein Kaleidoskop, so verursacht eine neuer Reiz, der die rezeptorische Oberfläche trifft, das zentrale Organ ein teilweise neue funktionelle Anlage anzunehmen. Das zentrale Organ ist ein weites Netzwerk, dessen Leitungslinien einer bestimmten Anlage entsprechen, welches in vielen Fällen bekannt ist, aber in dieser Anlage sind die Einzelheiten der Verbindung innerhalb des Mündungsgebietes jeder einzelnen gemeinsamen Strecke veränderlich. Die graue Masse des Organes kann insofern mit einem Telephonnetz-Austausch verglichen werden, als, von Augenblick zu Augenblick, die Verbindungen zwischen den Ausgangs- und Endpunkten gewechselt werden, um vorübergehenden Anforderungen angepasst zu sein, wie die funktionellen Punkte an einer grossen Rangierstation verändert werden. Um die Grösse der im Gange befindlichen Veränderungen zu würdigen, muss man dem rein räumlichen Plan die zeitliche Angabe hinzufügen, dass in gewissen Grenzen die Verbindungen der Bahnen sich von Minute zu Minute hin und her verändern können. Ein Beispiel ist die „reziproke Innervation“ (161) der antagonistischen Muskeln — wenn ein Muskel des antagonistischen Paares in Tätigkeit versetzt wird, wird der andere ausser Tätigkeit gesetzt. Dies ist nur ein weitverbreiteter Einzelfall einer allgemeinen Regel, dass antagonistische Reflexe da interferieren, wo sie in dieselbe letzte gemeinsame Strecke einmünden. Und diese allgemeine Regel ist ein Teil des allgemeinen Prinzips der veränderlichen Interaktion der Reflexe, welche auf dieselbe gemeinsame Strecke einwirken. Ungleiche Reflexe haben sukzessiven Gebrauch, aber nicht gleichzeitigen Gebrauch der gemeinsamen Strecke; gleiche Reflexe verstärken sich gegenseitig in ihrer Tätigkeit auf die gemeinsame Strecke. Teleologisch ausgedrückt, ist die gemeinsame Strecke, obgleich ökonomisch dienstlich für verschiedene

Zwecke, ein koordinierender Mechanismus und gibt sich nur zu einem Zwecke auf einmal her.

Daher kommt es, dass der von einem Rezeptor veranlasste Reflex, während er fortschreitend ist, in verschiedenen Richtungen die Reflexe anderer Rezeptoren ausschliesst. Auf diese Weise treten die motorischen Bahnen in jedem Augenblicke in einer einheitlichen Anlage zur harmonischen Synergie zusammen, indem sie zu einem Zwecke zusammen arbeiten. Reiz der zentralen Enden einer grossen Anzahl von verschiedenen afferenten Bahnen, die in einer afferenten spinalen Wurzel gesammelt werden, z. B. in der achten cervikalen, ruft, meiner Erfahrung nach, kein unharmonisches Gemisch verschiedener Reflexe hervor, so wie die sie zusammensetzenden Fasern, wenn man sie in ihrer Gesamtheit nimmt, darstellen müssen. Ein harmonischer Reflexkomplex ist das Resultat der Reizung. Wiederum verursacht Reizung des zentralen Tibialnerven hinter dem Knöchel harmonische Beugung am Knie, am Knöchel und an der Hüfte, bei welchen Hemmungen der Extensormuskeln, wie normal, die Kontraktionen der Flexormuskeln begleiten. In diesem Nerv sind jedoch die afferenten Fasern der *Planta* enthalten, welche den mächtigen Extensorreflex ausführen, welcher als Extensorstoss bekannt ist. Wie kommt es, dass dieser Reflex nicht mit dem Beugereflex verbunden erscheint, der von den anderen afferenten Fasern in dem Nerv erzeugt wird? Das Prinzip der Interferenz, der antagonistischen Reflexe am Eingang der gemeinsamen Strecke, in welchen beide einmünden, schliesst eine solche Reflexverbindung aus. Solch eine Reflexverbindung wäre eine Inkoordination. Die Bildung einer gemeinsamen Strecke aus Nebenstrecken ist ein Mechanismus, aus dem Koordination folgt. Der Nervenstamm, der gemischt rezeptorische Bahnen von verschiedenen und antagonistischen Reflexen enthält, verursacht bei Reizung reflektorisch durch das zentrale Organ, eine Wirkung in der Skelettmuskulatur, welche koordiniert und synergisch ist. Es ist, als ob eine Lösung gleichzeitig mit zwei Kristalloiden übersättigt worden wäre, und als ob, wenn ein Paar dieser Kristalle gleichzeitig in die Lösung fallen gelassen werden, die Kristallation von einem oder dem anderen Salze stattfindet, aber nicht von beiden. Was sich ereignet, ist dem ähnlich was geschieht, wenn dem Auge eines der ebenen Bilder (Becher, Stufenflucht) vorgeführt wird, welches Tiefenperspektive vortäuschen soll, aber zweideutig nach beiden Richtungen hin; das Ganze vom Becher oder von der Stufenflucht scheint entweder nach der einen oder nach der anderen Richtung zu liegen, aber niemals theils nach der einen, theils nach der anderen.

Im Falle einfacher antagonistischer Muskeln, und im Falle der einfachen Rückenmarksbogen, sind die von Interaktion herrührenden Verschiebungen innerhalb derleitenden Anlage an den Anfängen der gemeinsamen Strecke nur von geringer Ausdehnung. Die Koordination erstreckt sich z. B. auf ein Glied oder auf ein Paar von Gliedern. Aber dasselbe Prinzip ausgedehnt auf die Reaktionen

der grossen Bögen, welche in den grossen vorgelagerten Organen des Kopfes ihren Ursprung nahmen, z. B. dem Auge, die es mit weiten Gebieten der Gesamtmuskulatur zu tun haben, involviert viel grössere Verschiebungen innerhalb der leitenden Anlage. Die Singularität der Handlung, von Moment zu Moment, welche auf diese Weise gewährleistet wird, ist ein Eckstein in dem Aufbau des Individuum, dessen Einheit zu vervollkommen, die spezifische Aufgabe des Nervensystems ist. Befreiende Kräfte, welche auf das Gehirn wirken, schliessen von einem Moment zum anderen ganze Regionen des Nervensystems von der Tätigkeit aus, während umgekehrt, sie weite andere Regionen mit ins Spiel rufen. Die Interferenz ungleicher Reflexe und die Vereinigung gleicher Reflexe scheinen durch ihre Wirkung auf ihre gemeinsamen Strecken geradezu Wurzeln des grossen psychischen Prozesses der „Aufmerksamkeit“ zu bilden.

§ 14. Ausser der Übertragung einer gemeinsamen Strecke von einem afferenten Bogen zu einem anderen, scheint noch eine andere im Prinzip verschiedene Quelle der Veränderlichkeit in der Reflextätigkeit des Zentralorgans zu bestehen. Es gibt einiges zum Beweis dafür, dass der Einfluss, der auf eine gemeinsame Strecke von einem oder dem anderen afferenten Bogen ausgeübt wird, nicht immer gleicher Art zu sein braucht. Es ist zwar wahr, dass die Regelmässigkeit, mit welcher dasselbe Endresultat erscheint und in Beobachtungen wiederkehrt, welche sich mit gewissen Reflexen beschäftigen, eine sehr grosse ist, und den Beobachter geneigt machen, die Reaktion des Reflexes, als eine vollständig konstante anzusehen, z. B. die homonyme Beugung, vom Fussrücken, beim Rückenmarkshund oder -Katze. Aber das ist nicht bei allen Reflexen gleich klar. Beispiele von Unbeständigkeit scheinen vorzukommen, und lassen die Möglichkeit vermuten, dass in einigen Fällen ein und derselbe afferente Bogen (z. B. das Hinterbein des Frosches) auf die letzte gemeinsame Strecke selbst gegensätzliche Wirkungen zu verschiedenen Zeiten, mit anderen Worten unter verschiedenen Bedingungen ausüben könne. So scheint der Reiz auf die „Ohrlöffel“ der „bulbo-spinalen“ Katze manchmal das Hinterbein zu beugen und manchmal zu strecken. Reiz des afferenten Nervens eines Teiles des vasto-crureus Muskels scheint manchmal Kontraktion des übrigen Muskels hervorzurufen und manchmal nicht. Meiner Erfahrung nach sind diese Resultate, obgleich von Versuch zu Versuch veränderlich, während desselben Versuches nicht wechselnd. Wiederum ist bekannt, dass ein afferenter Nerv, dessen Reizung reflektorische Steigerung des arteriellen Druckes bei Curarevergiftung erregt, reflektorischen Fall des Druckes bei Chloralvergiftung etc. bewirkt. Es muss zugegeben werden, dass hier auch andere Erklärungen in der Tat möglich sind, ausser der Vermutung, dass die Art von Einfluss, welcher durch den afferenten Bogen auf die efferente Strecke erregt wurde, sich verändert hat. Es gibt aber ein Beispiel, bei

welchem diese Vermutung notwendig erscheint. Bei der enthirnten Katze verursacht Reiz des zentralen Endes des Nervus saphenus internus unter dem Knie ganz regelmässig Hemmung des vasto-crureus Muskels. Ähnlich verursacht Reizung des zentralen Endes des afferenten Nerven des Kniebeugemuskels regelmässig Reflexhemmung des vasto-crureus. Diese Hemmung ist eine zentrale Hemmung (Verworn [101]), wie in anderen Fällen. Eine Dosis Strychnin [161], die nicht so stark zu sein braucht um Krämpfe herbeizuführen, verwandelt die zum Nervus saphenus gehörende Reflexhemmung in Reflexerregung; eine etwas grössere Dosis verwandelt ähnlich die zum Kniebeugenerv gehörende Reflexhemmung in Reflexerregung. So wird der hemmende Einfluss des afferenten Bogens auf die letzte gemeinsame Strecke in einen erregenden verwandelt. Die Leichtigkeit der Umwandlung ist verschieden bei den verschiedenen Synapsen. Tetanustoxin verwandelt ebenfalls Reflexhemmung in Reflexerregung. Reziproke Innervation wird daher durch diese Mittel zerstört (161). Sie zerstören daher das Koordinationsvermögen der letzten gemeinsamen Strecke. Das Resultat ist eine ungeheure Störung der Koordination.

§ 15. Die Bildung einer gemeinsamen Strecke aus seitlichen konvergierenden afferenten Bögen ist deshalb hauptsächlich physiologisch wichtig, weil sie ein Koordinationsmechanismus ist. Dort ist die dominierende Tätigkeit eines afferenten Bogens oder im Condominium befindlichen alliierter Bögen unterworfen dem Ersatz durch andere afferente Bögen oder Reihen von alliierten Bögen und diese Ersetzung arbeitet in der Norm glatt.

Was auch immer das Wesen des physiologischen Vorganges in den um die Herrschaft über die gemeinsame Strecke sich bewerbenden Reflexen sein mag, der Ausgang ihrer Bewerbung, nämlich die Bestimmung, welcher dieser bewerbenden Bögen für diese Zeit Herrscher über die gemeinsame Strecke sein soll, ist grossenteils durch vier Faktoren bedingt.

Einer von diesen ist die relative Intensität des Reizes der rivalisierenden Reflexe. Ein stark gereizter Bogen kann, *ceteris paribus* eher die gemeinsame Strecke beherrschen, als ein schwach gereizter. Beim „Rückenmarkshunde“ schliesst der „Beugungsreflex“, gleichmässig in beiden Beinen ausgelöst, gegenseitig den gekreuzten Extensionsreflex von jeder Seite aus (80, 81, 100); wenn er aber ungleich ausgelöst wurde, gestattet er der gekreuzten Extension des stärkeren Reflexes den Beugungsreflex der weniger stark gereizten Seite auszuschliessen (81, 100, 159). Es wurde oben darauf hingewiesen, dass in einer Anzahl von Fällen die Herrschaftsübertragung der letzten gemeinsamen Strecke FC von einem afferenten Bogen zum andern reversibel ist. Die Richtung der Übertragung kann *ceteris paribus* leicht beherrscht werden, wenn man den Reiz dieses oder jenes Rezeptors intensiver macht.

Eine zweite hauptsächliche Bestimmung, welche den Ausgang der Bewerbung der afferenten Bögen um die Herrschaft über eine gemeinsame Strecke entscheidet, ist Ermüdung. Ein Reflex tendiert unter verlängerter Reizung seines Rezeptors selbst während er die gemeinsame Strecke beherrscht danach, sie weniger stark zu beherrschen (159). Dann können andere mit ihm konkurrierende Reflexe leichter mit ihm interferieren. Ein Reiz an einem neuen Bogen hat dank seiner blossen Frische eine grössere Gelegenheit die gemeinsame Strecke zu beherrschen. Die letzte gemeinsame Strecke zeigt wenig Anhaltspunkte für Ermüdung (159). Beim Kratzreflex unter Reizung von $S\alpha$, ist die motorische Entladung, wenn sie langsam und unregelmässig durch Ermüdung wird, noch vollkommen für $S\beta$, (143) oder L etc. (Fig. 1 B). Dies Abklingen eines Reflexes bei lang anhaltender Erregung ist eines der verschiedenen Phänomene, welches in der Physiologie mit „Ermüdung“ bezeichnet wird. Ihr Entstehungsort kann bei den Synapsen liegen. Es scheint ein Prozess zu sein, der durch die auslösende Evolution in der nervösen Maschinerie aufgebaut und erhalten wurde. Er verhindert langandauernde Herrschaft und Besitz der gemeinsamen Strecke durch einen Reflex von beträchtlicher Intensität. Er begünstigt die Rezeptoren an die Reihe zu kommen. Er hilft dazu periodische Verschiedenheiten der Reaktion zu sichern. Der Organismus muss, um in einer millionenseitigen Umgebung erfolgreich zu sein, in seinen Reaktionen vielseitig sein. Wäre es nicht wegen der sogenannten „Ermüdung“, so hätte der tierische Organismus — mit Rücksicht auf seine Rezeptivität — ein Auge, oder ein Ohr, einen Mund, oder eine Hand, oder ein Bein entwickeln können, aber er hätte schwerlich die wunderbaren Anhäufungen von verschiedenen rezeptorischen Organen, welche er jetzt besitzt, entwickeln können.

Ein dritter Faktor, welcher den Ausgang der Bewerbung zwischen rivalisierenden Reflexen um die Herrschaft über eine gemeinsame Strecke bestimmt, ist folgender. Die verlängerte Tätigkeit eines Reflexes führt dazu seine eigene Handlung zu schwächen, sogenannte „Ermüdung“; aber sie führt auch zu erhöhter Erleichterung und Kraft des ihm diametral antagonistischen Reflexes. So führt eine lange und intensive Reflexbeugung des Beines (Rückenmarkshund) zur Erniedrigung der Schwelle, sowie grösseren Intensität und Dauer des nachfolgenden Extensionsreflexes desselben Gliedes (161). Diese Wirkung kann von einer Nachwirkung herühren, welche der Hemmung folgt. Der Beugereflex, obgleich er ein erregender Reflex für die Beuger des Gliedes ist, ist ein hemmender Reflex für die Extensoren. Diese Hemmung der Streckbögen scheint in diesen letzteren Bögen von einer grösseren Erregbarkeit und grösseren Entladungsfähigkeit gefolgt zu werden (161). Wiederum, wenn der Reflex der hinteren Extremität (Rückenmarkshund) durch ein Kneipen in den Schwanz gehemmt wird, beginnt bei Aussetzen des hemmenden Reizes, besonders wenn er lange ange-

gedauert hat, der Schreitreflex heftiger und in einem schnelleren Tempo wie zuvor (161). Auch zeigt der Kniestoss, nachdem er durch Reiz des Kniebeugernerven gehemmt wurde, Verstärkung (161). Diese Phänomene sind den wohlbekannten Kontrastphänomenen im Gesichtssinn so ähnlich, welchen E. Hering den Namen „Induktion“ gibt, dass es bequem erscheint, denselben Ausdruck für sie zu gebrauchen, nämlich „spinale Induktion“ (161). „Reflexinduktion“ wird wahrscheinlich in Zukunft einen Einblick in die Verkettung der verschiedenen Reflexe liefern (161); so liefert sie Mittel um Loeb's Kettenreflexe (92), Exner's sukzessive Bewegungskombinationen (61) zu schmieden.

Ein vierter bestimmender Faktor über den Ausgang einer Bewerbung zwischen Reflexen um die Herrschaft über eine gemeinsame Strecke scheint die funktionelle „Spezies“ dieser Reflexe zu sein. Reflexe, welche von Rezeptoren ausgelöst werden, die, als Sinnesorgan betrachtet, Sensationen vom Charakter der starken Affekte (159) hervorrufen — z. B. Schmerz, geschlechtliche Gefühle etc. — erhalten die Herrschaft über eine letzte gemeinsame Strecke mit auffallender Leichtigkeit. Solche Reflexe überspringen und setzen mit besonderer Gewalt Reflexe beiseite, welche durch Tastorgane, muskulöse Sinnesorgane etc. veranlasst wurden. Wie die durch diese Bögen erregten Empfindungen, wie Schmerzen, konkurrente Empfindungen im Bewusstsein ausschliessen und beherrschen, so haben die Reflexe dieser Bögen das Übergewicht in der Bewerbung um den Besitz der gemeinsamen Strecken. Sie scheinen präeminenter Intensität der Handlung fähig.

Daher sind Intensität der Reizung, Ermüdung und Frische, spinale Induktion, funktionelle Eigenart des Reflexes, alles physiologische Faktoren, welche das Resultat der Interaktion der Reflexbögen auf eine gemeinsame Strecke beeinflussen. Aber es ist bemerkenswert, dass sie alle danach streben sich in Intensität der Reaktion aufzulösen. So versteht man unter Intensität des Reizes gewöhnlich Intensität der Reaktion. Die Spezies von Reflexen, welche gewöhnlich vorherrschend in der Interaktion mit anderen sind, sind diejenigen, welche gewöhnlich intensiv sind; die besonders in der Bewerbung unvernünftigen sind die gewöhnlich in der Intensität schwachen, z. B. reflektorischer Skelettmuskel-Tonus. Die tonischen Reflexe der Haltung sind gewöhnlich von geringer Intensität und werden gewöhnlich leicht unterbrochen und zeitweise von interkurrenten Reflexen unterdrückt, da diese letzteren höhere Intensität besitzen. Aber diese letzteren leiden relativ früh unter Ermüdung, während die tonischen Reflexe der Stellung Stunde auf Stunde beharren können, mit wenig oder keinem Zeichen der Ermüdung. Deshalb stellt erst die Ermüdung in dem langen Verlauf das Gleichgewicht in einem sonst ungleichen Konflikt wieder her. Wir erkennen darin ein anders wirkendes Mittel für jene plastische Ab-

wechslung der Fähigkeiten, welche dem Tierleben charakteristisch ist, und in ihm zunimmt, je höher wir in der Tierreihe steigen.

§ 16. Wenn es scheint, dass ich in der gegebenen Skizze die Erläuterungen besonders auf meine eigenen Beobachtungen beschränkt habe, möge es mir gestattet sein zu sagen, dass es nicht im geringsten deswegen geschah, weil sie mir überzeugender als alle anderen erscheinen, oder weil ich besonderen Nachdruck darauf legen will, sondern weil es Beobachtungen sind, die ich unmittelbar hatte, und weil ich hier wagen darf, im Umriss zu geben, was im besten Fall eine sehr unvollkommene Skizze sein kann.

Zum Schlusse möge es mir vielleicht erlaubt sein eine Bemerkung über die allgemeine Stellung dieser Art des Studiums anzuknüpfen. Die physiologischen Probleme des Nervensystems können von sehr verschiedenen Standpunkten aus untersucht werden.

Insofern als Nervenzellen gleich anderen Zellen Einzelleben führen, atmen, assimilieren, ihren eigenen Substanzverbrauch wieder gut machen und Orte des mehr oder weniger selbst-zentrierten Stoffwechsels sind, bietet jede neurale Zelle, und das Nervensystem als ein Ganzes, Probleme der Ernährung, des Stoffwechsels dar.

Zweitens bieten Nervenzellen eine Eigenschaft, die charakteristisch in ihnen entwickelt ist, dass sie ihnen ganz speziell gehört. Sie bieten in aussergewöhnlichem Maasse das Vermögen zu räumlicher Übertragung (Leitung) mit geringer Umwandlung der Energiezustände der Erregung (Nervenimpulse), die in ihnen erzeugt werden. Da dies eine hervorragende funktionelle Eigenschaft aller Nervenzellen zu sein scheint, so kommt sie bei allen, was die spezifischen Reaktionen des Nervensystems betrifft, in Frage. Dieses Gebiet der Untersuchung mag als dasjenige der Nervenzellenleitung bezeichnet werden.

Die beiden oben bezeichneten Standpunkte des Studiums sind als „allgemein“ anerkannt worden. Aber das Nervensystem bietet uns noch ein drittes „allgemeines Problem“, nämlich seine integrative Tätigkeit, dank welcher es aus getrennten Organen ein Tier, welches Solidarität besitzt, ein Individuum, integriert. Obgleich man die Daten des ersten und des zweiten Gebietes zur Untersuchung des dritten braucht, hat diese dritte Studie unterdessen ihren Weg zu machen. In dieser integrativen Funktion ist der Reflex die Einheit des Mechanismus. Jeder Reflex ist eine integrative Reaktion, und keine nervöse Reaktion, geringer als ein Reflex, ist ein vollständiger Akt der Integration. Es ist selbstverständlich, dass das Nervensystem nicht das einzige integrative Mittel des Körpers ist. Es gibt das mechanische Mittel der verbindenden Gewebe, Knochen etc., welche die Teile und das Ganze zusammenhalten und andere mechanische Funktionen verrichten. Wiederum entsteht Integration durch chemische Mittel. Die Tätigkeit der entfernten Organe ist in korrelativer Beziehung durch Material, das chemische Nahrung

und Erreger enthält, welche durch den Kreislauf mechanisch verteilt und gesammelt werden. Verdauungs-Reproduktionsorgane, die weit voneinander entfernt sind, erhalten so chemische Solidarität der Funktion. Aber die integrative Handlung des Nervensystems ist von diesen verschieden; bei diesem ist die Vermittelung nicht nur interzelluläres Material wie in den Bindegeweben, noch besteht sie in der Übertragung der Materie in Masse, wie im Kreislauf; sie benutzt lebende Bahnen der stationären Zellen, die geringe Energie brauchen. Daher hat sie die Eigenschaft der Geschwindigkeit, eine Eigenschaft der integrativen Verbindungen bei Tieren, welche mit den Pflanzen kontrastiert. Koordination ist, zur Zeit, das Hauptproblem im Studium des Nervensystems als Integrator. Jede Reaktionseinheit der Integration ist ein Reflex, aber nicht jeder Reflex ist eine einheitliche Reaktion, denn manche Reflexe sind aus einfacheren Reflexen zusammengesetzt. Koordination ist hauptsächlich ein Aufbau von Reflexen. Das allgemeine Problem schliesst Probleme in sich, welche oft speziell erscheinen, z. B. besondere Reflexe: deswegen sind die Leistungen auf diesem Gebiete oftmals unter die Kapitel der speziellen Physiologie klassifiziert. Aber dieses Gebiet gibt auch allgemeine Probleme: Wäre nicht das allgemeine Integrationsproblem, so würde das Nervensystem am besten in Abschnitten zusammen mit den einzelnen Organen behandelt, mit welchen sie einzeln verknüpft sind, aber diese Art der Behandlung würde das Ziel der Untersuchung vereiteln.

XIV. Die Energiebilanz des Säuglings.

Von
Leo Langstein, Berlin.

Mit drei Kurven im Text.

Inhalt.

Literatur	851
I. Einleitung	853
II. Die Energiebilanz des Säuglings, beurteilt nach dem Kalorienwert der Nahrung	855
III. Die Energiebilanz des Säuglings, gemessen nach der im Kalorimeter vom Organismus geleisteten Arbeit	882
IV. Die Energiebilanz des Säuglings, berechnet nach Bestimmung der dem Organismus zugeführten und von ihm verbrauchten Kräfte (durch Ermittlung des Gesamtstoffwechsels und der Verbrennungswärme von Nahrung, Harn und Kot)	893
V. Schluss	890

1. Ahlfeld, Über Ernährung des Säuglings an der Mutterbrust. Berichte u. Arbeiten aus d. geburtshilf. gynäk. Klinik Giessen 1881, 1882.
2. Beck, Zur Energiebilanz des Säuglings. Monatsschr. f. KHK.¹⁾ 3, 5, 206.
3. Beuthner, Beobachtungen über die Nahrungsmenge von Brustkindern unter Berücksichtigung d. Energiequot. (Heubner). Jahrbuch f. KHK. 19, 56.
4. Biedert, Die Kinderernährung im Säuglingsalter etc. 5. Aufl. 1905.
5. Bieringer, Über Ernährung von Säuglingen mit der neuen Backhasumilch. Jahrb. f. KHK. 49.
6. Budin, Le Nourrisson. Paris 1900.
7. Camerer, Der Stoffwechsel des Kindes von der Geburt bis zur Beendigung des Wachstums. 1896. Verh. d. 7. Vers. d. Ges. f. KHK. Dresden 1890. Zeitschr. f. Biologie 14, 33, 39.
8. — Die Verdauungsarbeit, ihre Grösse und der Einfluss auf den Stoffwechsel insbes. den Stoffwechsel d. Säuglings. Jahrbuch. f. KHK. 3, 51.

¹⁾ KHK. = Kinderheilkunde.

9. Camerer, Zur Physiologie d. Säuglingsalters. Jahrb. f. KHK. 21, 56, 543.
10. Cramer, H., Zur Mechanik und Physiol. d. Nahrungsaufnahme des Neugeborenen. Volkmanns Sammlung klin. Vortr: 1900. Jan.
11. — Zur Stoffwechselgleichung beim Neugeborenen. Arch. f. KHK. 32.
12. Cronheim u. Müller, E., Versuche über den Stoffwechsel d. Säuglings mit besond. Berücksichtigung des organisch gebundenen Phosphors. Zeitschr. f. diät. u. phys. Ther. 6, 1 u. 2.
13. Czerny u. Keller, A., Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen u. Ernährungstherapie. Abt. III u. IV.
14. Finkelstein, H., Lehrbuch d. Säuglingskrankheiten 1905.
15. — Über die Pflege kleiner Frühgeburten. Therap. d. Gyn. 1900, 109.
16. Feer, E., Beobachtungen über die Nahrungsmengen von Brustkindern. Jahrbuch f. KHK. 42.
17. — Weitere Beobachtungen über Nahrungsmengen von Brustkindern. Jahrbuch f. KHK. 56.
18. Freund, W., Bemerkungen zu der Arbeit von P. Reyher: Über den Fettgehalt der Frauenmilch. Jahrb. f. KHK. 61, 11, 6.
19. Gaus, Über Nahrungsausnutzung des Neugeborenen. Jahrb. f. KHK. 18.
20. Gregor, Der Fettgehalt der Frauenmilch und die Bedeutung der physiologischen Schwankungen desselben in bezug auf das Gedeihen des Kindes. Volkmanns Sammlung klin. Vorträge. 307, 1901.
21. Haehner, Über die Nahrungsaufnahme des Kindes an der Mutterbrust und das Wachstum im ersten Lebensjahr. Jahrb. f. KHK. 2, 15.
22. Haehner u. Pfeiffer, Ein Beitrag zu der Frage nach den zur Ernährung des Säuglings notwendigen Mengen des Nährstoffes. Festschrift zu Henochs 70. Geburtstag 1890.
23. Hamburger, F., Vortrag, gehalten i. d. Sitzung d. Ges. f. KHK. 1904.
24. Heubner, Die Energiebilanz des Säuglings. Zeitschrift f. diätet. und physikal. Therapie. 1, 5.
25. — Betrachtungen über Stoff- und Kraftwechsel bei verschied. Ernährungsmethoden. Berliner klin. Wochenschr. 1901, 17.
Verhandlungen der Gesellsch. f. KHK. 1897.
Verhandlungen d. 13. internat. Kongresses in Paris 1900.
Vorträge in d. Hufelandschen Gesellsch. 1901.
26. — Ein weiterer Beitrag zur Kenntnis der Energiebilanz des Säuglings. Jahrb. f. KHK. 61. 11, 5. H.
27. Hofmann, F., zit. nach Heubner.
28. Johannessen u. Wang, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22, 1898.
29. Lambling, Cinquantenaire de la société de biologie.
30. Langlois, Contribution à l'étude de la Calorimétrie chez l'homme. Journal de l'anat. et de la physiol. 23, 1887, 400. Zentralbl. f. Physiol. 1887, 237.
31. Laure, Des résultats fournis par la pesée quotidienne des enfants à la mamelle. Thèse de Paris 1889.
32. Lissauer, Über Oberflächenmessungen an Säuglingen und ihre Bedeutung für d. Nahrungsbedarf. Jahrb. f. KHK. 58, H. 2.
33. Moro, zit. nach Hamburger.
34. Nordheim, Beobachtungen an einem natürlich genährten Kinde. Jahrbuch f. KHK. 56, 88.
35. Pfaffenholz, Beitrag zur Kenntnis der Nahrungsmengen natürl. ernährter Säuglinge. Archiv für KHK. 4, 37.
36. Pfeiffer, E., Berliner klin. Wochenschr. 2, 158. 1883.
37. Reyher, Beitrag zur Frage nach d. Nahrungsbedürfnis d. natürl. ernährten Säuglings. Jahrbuch f. KHK. 60.
38. — Über den Fettgehalt d. Frauenmilch. Jahrbuch f. KHK. 60.
39. Richet, zit. nach Czerny u. Keller resp. Langlois. Influence de la températ. etc. Acad. des sciences 1885.

40. Rubner, Bedeutung der Oberflächenentwicklung für die Grösse des Stoffwechsels. *Zeitschrift f. Biol.* 21.
41. — Festschrift f. Voit. *Zeitschr. f. Biologie* 1901, 261.
42. — Kalorimetr. Untersuchungen. *Zeitschr. f. Biol.* 21, 1885.
43. — Vertretungswerte d. organ. Nährstoffe im Körper. *Zeitschr. f. Biol.* 19, 387.
44. — Biologische Gesetze. Marburg 1887.
45. Rubner u. Heubner, Die natürliche Ernährung des Säuglings. *Zeitschr. f. Biolog.* 36, H. 1.
46. — Die künstliche Ernährung eines normalen und eines atrophischen Säuglings. *Zeitschr. f. Biol.* 38, 314.
47. Schlossmann, Zur Frage der natürl. Säuglingsernährung. *Archiv f. KHK.* 17, 30; 18, 33.
48. — Kalorimetr. Milchuntersuchungen. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 37, 4.
49. Schmidt, A., Über die Pflege kleiner Frühgeburten. *Jahrb. f. KHK.* 42.
50. Selter, Ein Beitrag zum Kapitel: Nahrungsmengen und Stoffwechsel d. normalen Brustkindes. *Archiv f. KHK.* 10, 37.
51. Stohmann u. Langbein, zit. nach Schlossmann.
52. Tangl, Der Stoff- und Energieumsatz eines künstlich genährten Säuglings. *Pflügers Archiv* 104.
53. Vallée, Des poudres alimentaires et de l'alimentation des enfants du premier âge. Thèse de Lille 1897.
54. Vierordt, K., Physiologie des Kindesalters. *Gerhardts Handbuch d. Kinderkrankheiten.* 1, 1. Abt. 2, 386, 1881.
55. Voit, K., Physiologie des allgem. Stoffwechsels und der Ernährung. *Hermanns Handbuch.* 1. 1885.
56. Würtz, Ein Beitrag zur Ernährungsphysiologie des Säuglings. *Jahrbuch für KHK.* 19, 59.

I. Einleitung.

Durch Rubners Beweisführung, dass das Gesetz der Erhaltung der Kraft für den Tierkörper Gültigkeit hat, erhielt die energetische Auffassung der Ernährungsvorgänge ihre Berechtigung. Es hat allerdings eines nicht geringen Aufwandes an Arbeit bedurft, ehe die Gleichung: „die mit der Nahrung in den Körper eingeführte potentielle oder Kraftarbeit ist gleich der Summe der vom Körper geleisteten und der in ihm aufgespeicherten Arbeit“, nicht nur für die Zustände des Gleichgewichts, sondern auch für die des Ansatzes und Wachstums Anerkennung fand. Musste doch zuvor der in verschiedenen Formen immer und immer wieder auflebende Glaube an das mystische Stickstoffdefizit im Stoffwechsel des Säuglings aus den Köpfen gebannt werden, um dem „siegreichen Gedanken Carl Voits, dass bei der Wanderung der Elemente durch den Körper nichts von ihnen verloren geht“, auch für den Stoffwechsel derjenigen Lebensperioden, denen das stärkste Wachstum eigentümlich ist, Anerkennung zu verschaffen. Dass dies gelang, ist in erster Linie Camerers ausgedehnten und exakten Untersuchungen zu danken. Die Ergebnisse derselben sind doppelt bedeutsam. Einerseits bilden sie das Fundament, auf dem das Gebäude der chemischen Stoffwechsel-

forschung des Kindesalters sich stolz und sicher erhebt, andererseits gestatteten sie neben der stofflichen Anschauung die energetische Betrachtungsweise einzuschlagen und auf diese Weise Gedanken, die wohl in erster Linie Rubners bahnbrechenden Arbeiten ihren Ursprung verdanken, zur Grundlage einer neuen Betrachtungsweise der Säuglingsernährung und des Säuglingsstoffwechsels zu machen.

Wenn wir mit Camerer und Heubner, die in erster Linie für die Übertragung des Energieproblems auf die Säuglingsernährung eingetreten sind — sowohl aus theoretischen Erwägungen, als auch aus dem praktischen Bedürfnis heraus —, die Energie der Nahrungsmittel mit n , die Energie der anwachsenden Körpersubstanz mit a , die Energie der Wärmestrahlung und des vergastem Wassers mit e , die Energie verrichteter mechanischer Arbeit mit l bezeichnen, so lautet die Energiegleichung für das wachsende gut gedeihende Kind in algebraischen Zeichen $n = a + e + l$. Sie lässt sich ohne weiteres aus der für alle Lebenslagen geltenden Gleichung ableiten: $n + k = a + e + l$; denn die Grösse k , als welche wir diejenige Form der Spannungsenergie bezeichnen, die für Oxydation der Körpersubstanz in Betracht kommt, ist für den wachsenden gedeihenden Säugling gleich 0. Sie tritt erst in die Gleichung ein, wenn n kleiner als e wird; denn dann muss der Organismus durch Oxydation eines mehr oder minder grossen Anteiles seines eigenen Bestandes zur Deckung des Defizits beitragen. Dabei bleibt es sich gleich, ob dieses Defizit dadurch bedingt wird, dass dem Nahrungsbedürfnis des Organismus nicht genügt ist oder durch physiologische resp. pathologische Verhältnisse zu viel Energie verloren geht.

Aus dem bisher Vorgebrachten erhellt ohne weiteres, dass die Förderung des Energieproblems der Säuglingsernährung nur erfolgen kann durch die exakte Analyse und kritische Beurteilung der die Energiegleichung zusammensetzenden Werte. Ihre klare Begriffsbestimmung resp. Formulierung ist ebenso Bedingung für fruchtbare Diskussion, wie ihre mathematisch genaue Messung. Leider genügt nur eine geringe Anzahl von Versuchen dem zuletzt angeführten Postulat. Der Grund für diese Tatsache liegt in den grossen äusseren Schwierigkeiten, die der Ermittlung des Gesamtstoffwechsels beim Säugling entgegenstehen. Die eine Methode derselben, die direkte Bestimmung der abgegebenen Wärmemenge mittels des Kalorimeters, lässt sich höchstens stundenweise durchführen, die andere, die indirekte Bestimmung der abfliessenden Energie durch Ermittlung der sich zersetzenden Stoffe, die genaue Aufstellung der Bilanz der stickstoffhaltigen und stickstofffreien Nährstoffe, erfordert einen so grossen Apparat und soviel minutiöse Arbeit, dass es nicht Wunder nehmen darf, wenn wir bisher nur über eine kleine Anzahl solcher Versuche verfügen. Auch ihrer Dauer ist zeitlich eine enge Grenze gesetzt. Nach all dem ist es erklärlich, dass die Arbeitsgrösse e des

wachsenden Säuglingsorganismus bisher mehr geschätzt als gemessen wurde, und zwar nach der Grösse des Kalorienwertes der zugeführten Nahrung. Von derartigen Berechnungen liegt in der Literatur schon eine grosse durch äusserst zuverlässige Beobachter gewonnene Zahl vor. Ist dieser Umstand auch dazu angetan, das Unbefriedigende, das der Behandlung des Problems der Säuglingsenergiebilanz heute noch anhaftet, weniger empfinden zu lassen, so zwingt doch andererseits der relative Mangel mathematisch genau bestimmter Energiewerte resp. einer genügenden Anzahl von Gesamtstoffwechselversuchen eine Einteilung der hier zu behandelnden Materie zu wählen, die möglichst wenig präjudiziert. Aus diesem Grunde wurde in den folgenden Ausführungen von einer direkten Gegenüberstellung der Energiebilanz des Brustkindes und des künstlich genährten Kindes Abstand genommen und an der Forschungsmethodik als Einteilungsprinzip festgehalten. Um so ungekünstelter können die Fortschritte zu Tage treten, welche die wenig mehr als zwei Jahrzehnte geübte Betrachtungsweise in theoretischer und praktischer Hinsicht gezeitigt hat.

II. Die Energiebilanz des Säuglings, beurteilt nach dem Kalorienwert der Nahrung.

Die Bestimmung resp. Kenntnis der vom Säugling aufgenommenen Nahrungsmengen ist für diese Art der Berechnung der Energiebilanz eben so unbedingtes Erfordernis wie die genaue Erforschung des Brennwertes der Säuglingsnahrung. Jede dieser beiden Komponenten bedarf daher der Erörterung.

Die Ermittlung der Nahrungszufuhr geschah bisher im wesentlichen auf dem Weg klinischer sorgfältiger Beobachtung des Kindes durch tägliche Wägung desselben vor resp. nach jeder Mahlzeit, soweit es sich um Brustkinder, durch genaue volumetrische resp. gewichtsanalytische Bestimmungen der Nahrungsmengen, soweit es sich um künstlich resp. mit abgezogener Muttermilch ernährte Kinder handelte. Diese genaue klinische Beobachtung erstreckt sich nur bei einigen an der Mutterbrust ernährten Kindern vom Tage der Geburt bis zu ihrer im normalen Zeitpunkte erfolgenden Entwöhnung resp. noch kurze Zeit über dieselbe hinaus. Die Mehrzahl der Aufzeichnungen, natürlich und künstlich genährte Kinder betreffend, umfasst nur mehr oder weniger grosse Abschnitte der Säuglingsperiode von der Dauer einiger Wochen bis zu der von Monaten. Aus diesen Zusammenstellungen, die in ihrer Gesamtheit bis zum Jahre 1902 mustergültig geordnet und kritisch besprochen in Czernys und Kellers Handbuch der Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie abgehandelt sind, erfahren wir, wieviel Nahrung ein bestimmtes Kind im Laufe eines bestimmten Zeitraumes getrunken hat. Bevor wir sie aber als Unterlage energetischer Betrachtungsweise verwenden, ist die prinzipielle Frage zu entscheiden, ob aus den mit-

geteilten Nahrungsmengen auch wirklich der Nahrungsbedarf der beobachteten Säuglinge abzuleiten ist. Denn wir kämen selbstverständlich zu gänzlich unrichtigen Vorstellungen über den Energiebedarf des Säuglings, wenn diese Voraussetzung unrichtig ist. Der Begriff des Nahrungsbedarfs für den Säugling wird von den verschiedenen Autoren verschieden definiert. Czerny und Keller übertragen die Voitsche Definition für den Erwachsenen auf die Säuglingsperiode und sagen: „Diejenige Nahrung ist die beste, welche die einzelnen Nahrungsstoffe in dem für normales Wachstum günstigsten Verhältnisse zueinander darbietet, und die kleinste Menge einer solchen Nahrung, welche zu diesem Zwecke ausreicht, entspricht dem wirklichen Bedarf des Kindes.“ Aber sie bemerken ausdrücklich dazu, dass in diesem Falle die Nahrungsmenge nicht nach dem Volumen, sondern nach dem Gehalt an organischen und anorganischen Bestandteilen zu beurteilen ist, da „wir sonst leicht zu dem Resultat kommen könnten, dass der höchste Nutzeffekt einer Nahrung bei dem höchsten Grade von Konzentration zu erreichen wäre“. Cramer meint, „diejenige Ernährungsmethode sei die beste, welche bei möglichst geringer Nahrungszufuhr den möglichst grossen Gewichtszuwachs sichert“. Unter dem von Czerny und Keller vertretenen Gesichtspunkt erscheint die Definition Cramers nicht einwandfrei. Die praktisch aus ihr zu ziehende Konsequenz wäre, dass nur die Ermittlung der geringsten Nahrungsmenge in den verschiedenen Perioden normal sich entwickelnder gut gedeihender Kinder, der „Minimalnahrung“, zu richtigen Werten des Nahrungsbedarfs führt. Abweichender Meinung ist Camerer und mit ihm eine Reihe anderer Autoren. Camerer ist überzeugt, dass man durch Beobachtung der Nahrungszufuhr bei einer Anzahl von an der Brust ernährten sich normal entwickelnden Kindern und Mittelziehung den wirklichen Nahrungsbedarf des Säuglings kennen lernt, „und zwar mit grösserer Sicherheit als in irgend einer anderen Altersperiode, da Nahrungsbedürfnis und Ergiebigkeit der Milchdrüsen einander entsprechen“.

Czerny und Keller machen gegen beide Methoden, den Nahrungsbedarf eines Säuglings zu erforschen, Einwände geltend. In der Verallgemeinerung eines Falles, in dem die Minimalnahrung tatsächlich das richtige Kostmass für den betreffenden Säugling darstellte, sehen sie ebenso eine Quelle von Fehlschlüssen — denn es konnten ja extreme Verhältnisse vorgelegen haben —, wie in der Einbeziehung solcher extremer Fälle in eine Reihe zum Zwecke der Berechnung von Durchschnittszahlen von allgemeiner Geltung, in denen das Extrem in auffallend grossen Nahrungsmengen gelegen war. Sie meinen, dass die Verwertung solcher Fälle bei der Aufstellung von Mittelwerten das Nahrungsbedürfnis eines gesunden Kindes zu gross erscheinen lassen muss.

Meiner Meinung in dieser Frage möchte ich dahin Ausdruck geben, dass die Mittelzahlen, wie Camerer, Feer u. a. sie der Betrachtungs-

weise des Stoffwechsels untergelegt haben, uns über das Nahrungsbedürfnis des Säuglings sehr wohl orientieren können, soweit es sich um an der Brust ihrer eigenen Mutter genährte Kinder handelt. (Säuglinge jedoch, die von einer Amme gestillt werden, die ihre Milch mehreren Kindern zu gute kommen lässt, sollten keine Berücksichtigung finden.) Die in gerader Linie ansteigende Gewichtskurve ohne eine grosse Beigabe von Notizen über den Zustand vor und nach der Beobachtungsperiode bietet beim Brustkinde bereits eine gewisse Gewähr für normal verlaufene Entwicklung und erlaubt auch die Verwertung von relativ kurzen Beobachtungsperioden. Zudem verfügen wir bei Brustkindern über eine Anzahl ausgezeichnete Beobachtungen von der Geburt des Kindes bis zur resp. über die Entwöhnungszeit hinaus, in denen Säuglingen mit als ausserordentlich klein imponierenden Nahrungsmengen solche mit relativ grösserer Einfuhr gegenüberstehen. Ich sehe nicht ein, warum unter solchen Umständen die Mittelzahl uns weniger zuverlässig orientieren sollte als in vielen anderen Gebieten, wo wir an ihrer Benützung keinen Anstand nehmen; dass wir bei der Berechnung von Durchschnittswerten nicht planlos verfahren dürfen, dass bei der Kritik der ganzen Frage diejenigen zuverlässigen Beobachtungen, die Ausnahmen zu bieten scheinen, unsere Anschauung beeinflussen müssen, tut dem Prinzip keinen Eintrag.

Anders beim künstlich genährten Kinde. Hier ist die Auswahl von Beobachtungen, die tauglich wären zur Aufstellung von Mittelwerten, viel schwieriger zu treffen. Kurz dauernde, nur über Wochen dauernde Aufzeichnungen sind kaum verwertbar, wenn wir nicht über alle Details der während dieser Zeit erfolgenden wie ihr vorausgegangenen und nachfolgenden Entwicklung genau orientiert werden. Denn wir haben es eben bei jeder nicht mit Muttermilch erfolgenden Ernährung mit einem aphysiologischen Vorgang zu tun, dessen Erfolg anders beurteilt sein will, als durch den blossen Anstieg der Körpergewichtskurve, der uns beim Brustkind schon ein gut Stück orientiert. Dies ist einer der Hauptgründe, der mich bei der Beurteilung des Nahrungsbedarfs resp. Energiebedarfs des künstlich genährten Kindes vorläufig nur mit Vorsicht Schlüsse ziehen lassen wird. Er erschwert ausserordentlich den Vergleich mit dem Energiebedarf des Brustkindes.

Die Kenntnis des Brennwertes der Säuglingsnahrung ist das zweite Erfordernis für die Berechnung der Energiebilanz des Säuglings. Zwei Methoden führen zu diesem Ziel: Auf der Erforschung der chemischen Zusammensetzung der Säuglingsnahrung und Berechnung des Kaloriengehaltes mit Hilfe der Standardzahlen für Eiweiss, Fett und Kohlehydrat beruht die eine, auf der direkten Bestimmung des Energiewertes mit Hilfe des Verbrennungsversuches die andere. Dass ersterer Methode gewisse Fehler anhaften müssen, liegt auf der Hand; denn die Milch, mag es sich um Tier- oder um Menschenmilch handeln, ist nicht nur eine Mischung von Eiweiss, Fett und Kohlehydraten, für deren Bestimmung uns zuverlässige chemische Methoden zur

Verfügung stehen, sondern enthält auch eine Reihe von unbekannten, chemisch vorläufig nicht fassbaren Substanzen, deren Bedeutung für den Stoffwechsel noch nicht zu übersehen ist. Ich erinnere nur daran, dass ungefähr 20% des Stickstoffes der Frauenmilch unbekannten Stoffen angehören. Unter diesen Umständen sind die durch direkte Brennwertbestimmungen der Säuglingsnahrung gefundenen Werte als Grundlage einer Berechnung der Energiebilanz vorzuziehen. Soweit es sich um nicht an der Brust trinkende Kinder handelt, ist ein Einwand nicht zu erheben, wenn der in der Bombe ermittelte Brennwert zum Ausgangspunkt der Berechnung gemacht wird. Denn die verabreichte Mischung ist eine gleichmässige und der kalorimetrisch untersuchte Anteil in seiner Zusammensetzung mit dem zur Ernährung verwandten identisch. Nicht so einfach liegen die Verhältnisse bei den Kindern, die ihr Nahrungsbedürfnis durch Saugen an der Brust befriedigen. Bei der Ermittlung des Energiewertes der von diesen getrunkenen Nahrung ist man auf die chemische resp. kalorimetrische Analyse durch Druck auf die Brust entleerern oder mit Hilfe von Saugapparaten entnommener Proben angewiesen, von denen es anfangs dahingestellt bleiben musste, ob sie in ihrer Zusammensetzung mit der vom Säugling getrunkenen Mahlzeit identisch sind. Insbesondere Gregors Verdienst ist es, gezeigt zu haben, dass die zu verschiedenen Zeiten des Saugaktes während einer Mahlzeit entleerten Milchproben keineswegs eine gleiche chemische Zusammensetzung haben, sondern dass ihr Fettgehalt in weiten Grenzen schwankt, und zwar in den Grenzwerten von 1% bis 10%. Schon vor dem Einsetzen der Untersuchungen Gregors war es jedoch bekannt, dass die zu Beginn der Sekretion der Brustdrüse entleerte Milchportionen einen geringeren Fettgehalt aufweisen; als die am Ende entleerten — und daraus ergab sich ohne weiteres der Schluss, dass man zu gänzlich unrichtigen Vorstellungen über die chemische Zusammensetzung der vom Brustkinde getrunkenen Nahrungsmenge käme, wenn man sie für identisch hielte mit der einer einzigen durch Druck oder Saugen entnommenen Probe.

Um zu Ergebnissen zu gelangen, die mit einem hinreichenden Grade von Genauigkeit die chemische Zusammensetzung der vom natürlich ernährten Säugling aufgenommenen Nahrung zu beurteilen gestatten, hat man entweder möglichst grosse Milchmengen untersucht oder aus sehr zahlreichen Stichproben das Mittel gezogen; es ist kein Zweifel, dass auf diese Weise die Fehlerquellen beschränkt wurden; wie nahe man der Wahrheit kam, entzieht sich der Beurteilung. Reyher glaubt durch folgende Methode zu Analysen der Frauenmilch zu kommen, die eine sichere Grundlage für kalorimetrische Berechnung abgeben können. Er entnimmt durch Saugen mit einer von ihm konstruierten graduirten Pumpe innerhalb 24 Stunden vor und nach jedem Anlegen des Kindes genau die gleiche Menge Milch und giesst die Einzelportionen zu einer Mischmilch zusammen. Der prozentische

Fettgehalt derselben soll dem der pro Tag vom Säugling getrunkenen Milchmenge in Wirklichkeit entsprechen. Die durch Reyher vom 115. Tage der Laktation an ausgeführten Bestimmungen zeigen, dass sich der prozentische Fettgehalt der von ihm untersuchten Milchmischungen ungefähr auf gleicher Höhe hielt. Die Werte schwanken von 4,28 bis 4,98 %. Reyher glaubt aus seinen Untersuchungen schliessen zu dürfen, dass die Natur bestrebt ist, die Abnahme der Quantität der Milch am Ende der Laktationszeit durch eine relative Zunahme des Fettgehaltes zu kompensieren, und dass die pro Tag mit der Nahrung dem Kinde zugeführte absolute Fettmenge nur ganz geringen Schwankungen unterworfen ist. Die abweichenden Schlussfolgerungen Gregors, die dieser Forscher aus den Ergebnissen zahlreicher Einzeluntersuchungen zog, hält er durch eine nicht einwandfreie Methodik bedingt. Nach Reyher gilt die durch Heubner, Hofmann und eine grosse Reihe anderer Untersucher ermittelte Tatsache, dass die Muttermilch etwa von der dritten Woche nach der Entbindung an einen annähernd konstanten Gehalt von Eiweiss, Zucker und Asche aufweise auch für das Fett, und ihre Zusammensetzung kann nach ihm auch heute noch mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit wie folgt angenommen werden. Eiweiss 1,03 %, Fett 4,07 %, Zucker 7,03 %, Asche 0,21 %.

Freund fordert mit vollem Recht den Beweis, dass ein völlig geradliniges Ansteigen der Fettkonzentration bei fortschreitender Entleerung der Milchdrüse eine konstante physiologische Erscheinung sei, ehe die Resultate der Reyherschen Untersuchungen als Unterlage unserer Kenntnisse der vom Brustkind tatsächlich aufgenommenen Fettmengen herangezogen werden. Auf Grund der Resultate einer Reihe von Untersuchungen meint er, dass der Reyhersche Entnahmemodus nicht zutreffende Werte gibt. Freund räumt der von Gregor gewählten Milchentnahme den Vorzug ein und glaubt mit ihm, dass die bestehenden Fehlerquellen am besten nur durch eine grosse Zahl von Stichproben ausgeschaltet werden können.

Mir erscheint es fraglich, ob die von Freund beigebrachten Diagramme, auf Grund deren er das geradlinige Ansteigen der Fettkonzentration bei fortschreitender Entleerung der Brustdrüse leugnet und das Reyhersche Verfahren verwirft, zu dessen Ablehnung bereits genügen und ob das Gregorsche, das Reyher aus einer Reihe von Gründen als unphysiologisch bezeichnet (wegen der häufigen Alteration von Mutter und Kind, wegen der Entnahme der Stichproben durch Drücken und Quetschen) den Vorzug verdient. Die Frage erscheint vielmehr noch nicht spruchreif und es bedarf zu ihrer Lösung noch weiterer methodischer Arbeit.

Der grossen Zahl von Autoren, deren Untersuchungen wir zuverlässige Werte über die chemische Zusammensetzung der Frauenmilch und damit die Möglichkeit verdanken, den Brennwert rechnerisch zu bestimmen, stehen nur wenige gegenüber, die die Verbrennungswärme der Muttermilch direkt in der Bombe

ermittelt haben. Den ersten diesbezüglichen Versuch verdanken wir Rubner und Heubner, der daher in seinen Einzelheiten ausführlich mitgeteilt sei. Die untersuchten Milchproben entstammten zwei in der neunten Woche der Laktation befindlichen Frauen, von denen 1 g trockene Milch lieferte Kalorien

	Frau I	Frau II
5183	5388 (11,4 g Trockensubstanz der frischen Milch)	5791 (12,9 g Trockensubst.)
5376		
5457		
5398		

Die frische Milch hatte (Brutto) für 100 Teile: 61,24 Kal.

72,39 Kal.

Zum Vergleich sei angeführt, dass Rubner für 1 g trockene Kuhmilch mässigen und mittleren Fettgehaltes 5612 kal. Verbrennungswärme fand, für aschefreie Trockensubstanz ergab sich bei Frau I 5493 kal., Frau II 5878 kal., Kuhmilch 5959 kal.

An diesem Werte für die Verbrennungswärme beteiligen sich die einzelnen die Milch zusammensetzenden Komponenten folgendermassen:

I. Verbrennungswärme des Milchzuckers, des Hauptbestandteiles der trockenen Milch (Laktoseanhydrid 3951 kal. pro 1 g).

II. Verbrennungswärme des Frauenmilchfettes aus der getrockneten Milch durch Äther ausgezogen bei Frau I 9233 kal. pro 1 g, bei Frau II 9263 kal. pro 1 g. Für 1 g des durch Äther ausgeschüttelten, mit Wasser gewaschenen Frauenmilchfettes ergaben sich 9427 kal.

III. Verbrennungswärme des stickstoffhaltigen Restes berechnet durch Bestimmung der Gesamtverbrennungswärme der Milch und Subtraktion der Werte für die durch Fett und Milch erzeugte Wärme.

Gesamtverbrennungswärme . . 545,7 pro 100 Teile.

davon ab:

25,3 Fett \times 9,247 233,8

61,9 Zucker \times 3,951 244,8 = 478,6

11,14 stickstoffhaltiger Rest = 67,1 Kal.

1,69 Asche

100

100 Teile Trockensubstanz enthielten 1,35 N., 100 Teile N-haltiger Substanz 12,12% N., 1 g N-haltiger Substanz lieferte 6,051 Kal. Die Kontrollbestimmung, ausgeführt an der sorgfältigst entfetteten Milch, ergab für 1 g den Wert von 4226 kal. 100 Teile fettfreier Substanz enthielten nach Rechnung 82,82 Laktoseanhydrid, 14,91 N-haltige Substanz, 2,27 Asche.

Zieht man von der Verbrennungswärme für den fettfreien Rest = 422,1 die Verbrennungswärme des Milchzuckers ab = 327,2, so bleibt für den N-haltigen Rest 94,9 Kal., also per Gramm 6304, was der früher bestimmten Zahl von 6051 ungefähr gleichkommt. Eine an einer anderen Milchprobe von Frau I ausgeführte Bestimmung des N-haltigen Restes liefert für 1 g den Wert von

5748 Kal. Die Analyse der Milch von Frau II führte Rubner und Heubner zur Aufstellung folgender kalorimetrischer Werte.

Da die Milch trocken aus 30,11 Fett, 54,65 Laktoseanhydrid, 1,48 Asche, 3,77 N-haltigem Rest (1,47 N) bestand, so ergeben sich:

Gesamtverbrennungswärme	579,1
ab für Fett $30,11 \times 9,427 =$	283,84
ab für Zucker $59,64 \times 3,951 =$	215,88
13,77 N-haltigen Rest	79,4

1 g N-haltiger Rest = 6175 kal.

100 Teile N-haltigen Restes = 10,7% N.

Stellen wir die kalorimetrischen Bestimmungen für den aschefreien N-haltigen Rest der Frauenmilch nebeneinander:

Frau I 5899 kal., Frau II 5766 kal. und vergleichen ihn mit dem von Rubner für den der Kuhmilch gefundenen Wert von 5673 kal., so fällt sein grosser Anteil an der Verbrennungswärme der Frauenmilch auf. Über die Substanzen, welche zu dem hohen kalorischen Werte beitragen, sind wir noch nicht hinreichend unterrichtet, doch geben die von Rubner und Heubner angestellten Untersuchungen insofern einen Anhaltspunkt, als sie das Vorkommen von Seifen in dem Reste sicher stellten.

Diese in vorstehendem mitgeteilten Bestimmungen des Brennwertes der Frauenmilch wurden allmählich durch eine Reihe von Autoren ergänzt. Rubner und Heubner selbst haben anlässlich eines anderen Gesamtstoffwechselversuches für 1 g trockener Frauenmilch den Wert von 5,371 Kal. gefunden, der mit dem vorher Mitgeteilten in guter Übereinstimmung steht.

Gaus fand für 1 kg Milch resp. 1 g Trockensubstanz folgende Werte:

1 Kilo	Trockensubstanz	Verbrennungswert von 1 Kilo	Verbrennungswert von 1 g Trockensubstanz
Milch I	11,897	678,7 Kal.	5,705
		679,3 "	5,709
Milch II	12,914	743,9 "	5,760
		741,3 "	5,727
Milch III	13,324	744,1 "	5,584
		745,0 "	5,591

Sie stimmen mit dem von Rubner und Heubner für die Milch der Frau II von 72,39 Kal., dem höheren der mitgeteilten Werte, gut überein. Gaus nimmt für den Kaloriengehalt der Frauenmilch einen Mittelwert von 723 Kalorien an, der den von Heubner aufgestellten von 650 Kalorien um 72 übertrifft.

Weitere direkte Brennwertbestimmungen der Frauenmilch verdanken wir Schlossmann. Er ermittelte folgende Zahlen pro 1 Liter Frauenmilch 876,8; 873,9; 823,2; 806,3; 769,9; 756,9; 733,5; 719,1; 710,8; 701,6; 697,4;

691,1; 685,2; 669,5; 664,3; 656,5; 565,5 (durch Abziehen von einer einzelnen Mutter gewonnen). Als Werte für Mischmilch von vier resp. fünf Ammen fand er 656,4 und 604,6. Wir begegnen also bei Schlossmann sehr bedeutenden Unterschieden im Brennwert verschiedener Muttermilchsorten. Das Maximum beträgt 876 Kalorien, das Minimum 567, was einen Unterschied von 300 Kalorien bedeutet. Das Mittel aus den beiden Grenzwerten würde 719,2 Kalorien betragen. Schlossmann bestimmte auch den Brennwert der einzelnen Bestandteile der Frauenmilch. Für das rein dargestellte aschefreie Frauenmilchfett fand er pro Gramm 9,392 Kalorien, einen Wert, der dem von Rubner ermittelten ziemlich nahekommt. Für den Milchzucker ergab sich ein Wert von 3,862 Kalorien; derselbe beträgt nach Rubner 3,951, nach Stohmann und Langbein 3,737. Zur Bestimmung des Brennwertes der stickstoffhaltigen Restsubstanz schlug Schlossmann einen anderen Weg als Rubner und Heubner ein. Während diese nach der indirekten Methode vorgingen, fällte Schlossmann durch Anwendung der Ritthausenschen Methode (Fällung mit Kupfersulfat und Natronlauge) die stickstoffhaltigen Produkte aus, entfettete sie, befreite sie vom Zucker und bestimmte von dem restierenden Pulver Stickstoffgehalt, Aschengehalt und Brennwert. 1 g Stickstoff entsprach 1,45 Kal. Auch Schlossmann kommt wegen dieses hohen Brennwertes zu der Auffassung, dass unter den stickstoffhaltigen Produkten der Milch sich Körper befinden, die vielleicht nur sehr wenig Stickstoff enthalten, aber viel Energie liefern. Über die Natur derselben vermag er nichts auszusagen. Er betont die Möglichkeit durch Benutzung der von ihm mitgeteilten Zahlen für die Energiemengen, welche 1 g Fett, Kohlehydrat und Stickstoff liefern, den Brennwert der Frauenmilch aus der chemischen Analyse zu berechnen. Multipliziert man nach ihm die für jedes Gramm Fett gefundene Zahl mit 9,392, die für Milchzucker mit 3,862, die für 1 g N mit 41,67, so ergibt die Summe den Kaloriengehalt. Ein Beispiel, das Schlossmann anführt, sei hier mitgeteilt:

Die Milch der Amme H. ergab folgende Analysenwerte: Fett 18 g pro Liter, Zucker 79,8, Stickstoff 2,1.

Hieraus wird berechnet:

$$\text{Fett } 18 \times 9,392 = 169,06 \text{ Kal.}$$

$$\text{Zucker } 79,8 \times 3,862 = 308,19 \text{ „}$$

$$\text{Stickstoff } 2,1 \times 41,67 = 87,51 \text{ „}$$

$$\text{Summe: } 564,76 \text{ Kal.}$$

Bei der Verbrennung wurden gefunden 565,53 Kal.

„Um so genau übereinstimmende Resultate zu erhalten, ist es natürlich nötig, durch eine ganze Anzahl von Analysen einen der exakten Wirklichkeit sehr nahe kommenden Wert zu ermitteln.“ Es mögen im fol-

genden noch die Resultate der Brennwertbestimmungen der Frauenmilch mitgeteilt werden, die Reyher ermittelte. Dieser Forscher hat im Gegensatz zu den bereits genannten Autoren, die entweder eine Mischmilch aus möglichst vielen Stichproben herstellten oder eine möglichst grosse Milchmenge in einem entleerten, sich des im vorstehenden beschriebenen Entnahmemodus bedient. Reyher fand bei seinen Bestimmungen des Kalorienwertes, die er an den aus der Trockensubstanz gepressten Tabletten in der Berthelot-Malerschen Bombe vornahm, Schwankungen um einen Mittelwert von 76,5 grossen Kalorien für 100 g Milch bzw. 765 Kal. für einen Liter Frauenmilch. Als kleinster Wert wurden 75,4 grosse Kalorien in 100 g Frauenmilch (gleich 5,747 Kal. für 1 g Trockensubstanz), als grösster Wert wurden 77,4 Kal. pro 100 g Milch gefunden.

Die rechnerisch gefundenen Werte unter Zugrundelegung der Resultate der chemischen Analyse und der Rubnerschen Standardzahlen für Frauenmilchfett und stickstoffhaltige Restsubstanz stimmen gut mit den direkt im Kalorimeter ermittelten überein; so hat z. B. nach den Ergebnissen der Rechnung ein Liter Frauenmilch 772 grosse Kalorien, während die direkte Bestimmung einen Gehalt von 769 Kalorien ergibt.

Die gegebene Übersicht über den Stand der Frage nach dem Brennwert der Frauenmilch nötigt uns in die Diskussion darüber einzutreten, ob wir heute schon berechtigt sind, mit Durchschnittswerten zu operieren und dieselben jeder Berechnung zugrunde zu legen, oder ob jeder einzelne Versuch, wenn er Anspruch auf Verwertung machen will, eine Analyse der betreffenden Frauenmilch beibringen muss. Wenn uns auch die Aufstellung letzteren Postulates die Benützung eines grossen Teiles von Aufzeichnungen, die sich auf die Nahrungsmengen von Brustkindern beziehen, zur Beurteilung der Energiebilanz verbieten würde, trüge ich doch kein Bedenken, dasselbe zu erfüllen, wenn die wenigen Beobachtungen, die ausführliche Analysen beibringen, uns mit absoluter Sicherheit orientierten. Dies ist jedoch nicht der Fall, solange wir keine Möglichkeit haben, die tatsächlich getrunkene Menge der Nährstoffe bei Brustkindern zu bestimmen, sondern sie auf Grund einer Mischmilch, über deren zweckmässigsten Entleerungsmodus noch keine Einigkeit herrscht, schätzen. Es ist kein Zweifel, dass wir dem wahren Verhalten in jedem einzelnen Falle um so näher kommen werden, über je mehr Analysen von Milchproben wir verfügen; und sie auszuführen ist Pflicht, ehe wir Ausnahmen konstruieren; aber mit Rücksicht darauf, dass eine absolute Sicherheit in den Schlussfolgerungen doch nicht zu erreichen ist — selbst nicht, wenn wir Säuglinge mit abgezogener Frauenmilch ernähren, wie dies Pfeiffer und Schlossmann taten, da wir dann eben wieder die Sicherheit in der Bestimmung der Nährstoffquantitäten durch einen aphysiologischen Ernährungsmodus erkaufen, — erscheint es im Interesse der Förderung des Problems erlaubt,

mit Durchschnittszahlen zu operieren. Es kann nicht meine Aufgabe sein, für diese einen Vorschlag zu machen; die Zahl von 650 Kalorien pro Liter Frauenmilch, die Heubner den Berechnungen anfangs zugrunde legte, erscheint mit Rücksicht darauf, dass alle späteren Untersucher höhere Werte fanden, vielleicht zu tief gegriffen. Heubner selbst hat ja in einer der letzten von ihm angeregten Mitteilungen über diesen Gegenstand durch Beck den Kaloriengehalt von 1 Liter Frauenmilch mit 700 bewertet, und diese oder die noch höhere Zahl von ungefähr 720 Kalorien müsste künftig als Grundlage der Berechnungen dienen. Wenn ich in den folgenden Ausführungen die Heubnersche Zahl von 650 Kalorien akzeptiere, geschieht es ebenso aus historischen Gründen, als auch, weil dieselbe von sämtlichen Autoren, die das Problem behandelten, als Vergleichszahl gewählt wurde¹⁾.

Unter Zugrundelegung vorstehender Ausführungen können wir an die kritische Beurteilung der Beobachtungsreihen herangehen, die zur Aufstellung der Gesetze des Energiebedarfes beim Säugling geführt haben. Eine Betrachtungsweise unter einem einheitlichen Gesichtspunkt ist selbstverständlich nur möglich, wenn wir Verhältniszahlen wählen. Über die Wahl könnte eigentlich kein Zweifel bestehen, nachdem Rubner als Fundamentalgesetz für die Grösse des Kraftwechsels die Tatsache festgestellt hat, dass derselbe der absoluten Grösse der Körperoberfläche, und zwar in jedem Alter proportional ist. Die Bestimmung des Energiebedarfes müsste demnach auf die Grösse der Körperoberfläche bezogen werden. Die Erfüllung eines solchen Postulats steht durchaus nicht jenseits der Grenze des Erreichbaren, denn es ist möglich, nach der Meehschen Formel resp. der Lissauerschen Modifikation unter Benutzung der Camererschen Tabellen die Grösse der Körperoberfläche eines jeden Säuglings zu bestimmen. Trotz alledem hat dieser Modus der vergleichenden Betrachtungsweise keinen Eingang in die Lehre vom Säuglingsstoffwechsel gefunden, sondern zwei andersartige Verhältniszahlen sind gewählt worden. Nach der einen wird der Bedarf an Nahrung auf ein Kilogramm Körpergewicht als Einheit reduziert — Heubner bezeichnet diese Verhältniszahl als *Energiquotient* — die andere drückt das Verhältnis der Körpergewichtszunahme zur Nahrungsaufnahme aus — für das Prozentverhältnis der absoluten Zunahme zur absoluten Menge von Nahrung ist der durch Cramer gewählte Name *Nährquotient* von Schlossmann und anderen Autoren akzeptiert worden. Dass

¹⁾ Ganz kurz seien noch die Energiewerte der Nahrungsmittel, die unter gewöhnlichen Verhältnissen bei künstlicher Ernährung der Säuglinge in Betracht kommen, mitgeteilt. Die Bestimmungen verschiedener Kuhmilchsorten ergaben Werte von 622 und 690 Kalorien pro Kilo — Schlossmann ermittelte 713 Kalorien. Die Liebig-Kellersche Suppe hat im Liter einen Brennwert von 808 grossen Kalorien (Rubner). Ein Liter Buttermilch, nach de Jager zubereitet, enthält 698 grosse Kalorien (Rubner), ein Liter Eselsmilch 502,5 Kalorien (nach Schlossmann 459,48 Kalorien), ein Liter Ziegenmilch nach Schlossmann 597,38 Kalorien.

die Benutzung dieser Verhältniszahlen zu Fehlschlüssen führen kann, da sie auf die Gewichtseinheit und nicht auf die Oberflächeneinheit rekurreren, heben Czerny und Keller mit Recht hervor, denn „einerseits sind die Körpergewichtsverhältnisse nicht massgebend für die Beurteilung von Ernährungserfolgen, andererseits ist es möglich, dass sich die chemische Beschaffenheit des kindlichen Organismus im Laufe der Entwicklung ändert. Wir müssen uns der Fehlerquelle bewusst sein, dürfen jedoch zumindest beim gesunden Kind die Grösse der entstehenden Fehler nicht überschätzen“.

Die Anzahl der klinischen Beobachtungen, die für die Ermittlung des Energiebedarfs des Säuglings zur Verfügung stehen, ist heute schon eine recht stattliche. Der kleinere Teil betrifft solche, in denen die Autoren die zugeführten Nahrungsmengen bestimmten, die chemische resp. energetische Zusammensetzung ermittelten und auf Grund derselben den Kraftverbrauch berechnet haben. Zum grösseren Teil hat man die Gesetze des Energiewechsels aus Aufzeichnungen erschlossen, die die genaue Bestimmung der täglich zugeführten Nahrungsmengen enthielten, indem man die Mittelwerte für die Brennwerte der Nahrung substituierte. Nur die für die Auffassung des Problems wichtigsten Aufzeichnungen sollen im folgenden herausgegriffen werden.

Vierordt ist der erste, bei dem Angaben über den Kraftverbrauch des Säuglings zu finden sind. Die von ihm mitgeteilten Zahlen sind nicht verwertbar, weil der damalige Stand der Kalorimetrie eine genaue Erforschung des Brennwertes nicht gestattete. Die Mitteilungen Vierordts besitzen daher heute nur noch historischen Wert; so gebührt das Verdienst, die Frage der Energiebilanz des Säuglings auf streng wissenschaftliche Basis gestellt zu haben eigentlich Rubner, der über exakte Kalorienwerte der Nahrungsstoffe verfügte und schon bei seinen ersten Untersuchungen in der angedeuteten Richtung die von seinen Vorgängern nur geahnte Bedeutung der relativen Oberflächenentwicklung für die Grösse des Kraftwechsels klar erkannte. Vor dem grossen Forum der Kinderärzte haben Camerer und Heubner das Nahrungsbedürfnis in Wärmeeinheiten darzustellen und der energetischen Betrachtungsweise des Säuglingsstoffwechsels das Bürgerrecht in der Pädiatrie zu erobern versucht. Den Aufzeichnungen von Czerny und Keller entnehme ich, dass sich ausserdem Vallée, Johannessen und Wang wie auch Lambling durch eine Reihe von Untersuchungen um die Erforschung des Kraftwechsels natürlich ernährter Säuglinge bemühten.

„Johannessen und Wang bestimmten in je 6tägigen Perioden bei vier Brustkindern täglich die Menge und Zusammensetzung der zugeführten Nahrung und fanden folgende Durchschnittswerte:

	Gewicht	Körpergewichtszunahme pro Tag	100 g Milch enthalten Kalorien	Kalorienzufuhr pro kg und Tag
Kind 1	7380	11,7	570	70
Kind 2	6220	16,0	710	106
Kind 3	6600	25,0	680	106
Kind 4	7380	13	740	96

Die Lamblingsche Untersuchung kann deswegen übergangen werden, weil dieser Autor, der seine Beobachtung durch längere Zeit fortführte, sich einer fehlerhaften Methode zur Ermittlung der chemischen Zusammensetzung und insofern natürlich auch des Kaloriengehaltes der Nahrung bediente.

Genaue Aufzeichnungen, die lediglich die Nahrungszufuhr der Brustkinder betreffen und mit ein paar Ausnahmen unter Heranziehung des von Heubner vorgeschlagenen Mittelwertes von 650 Kalorien zur Diskussion

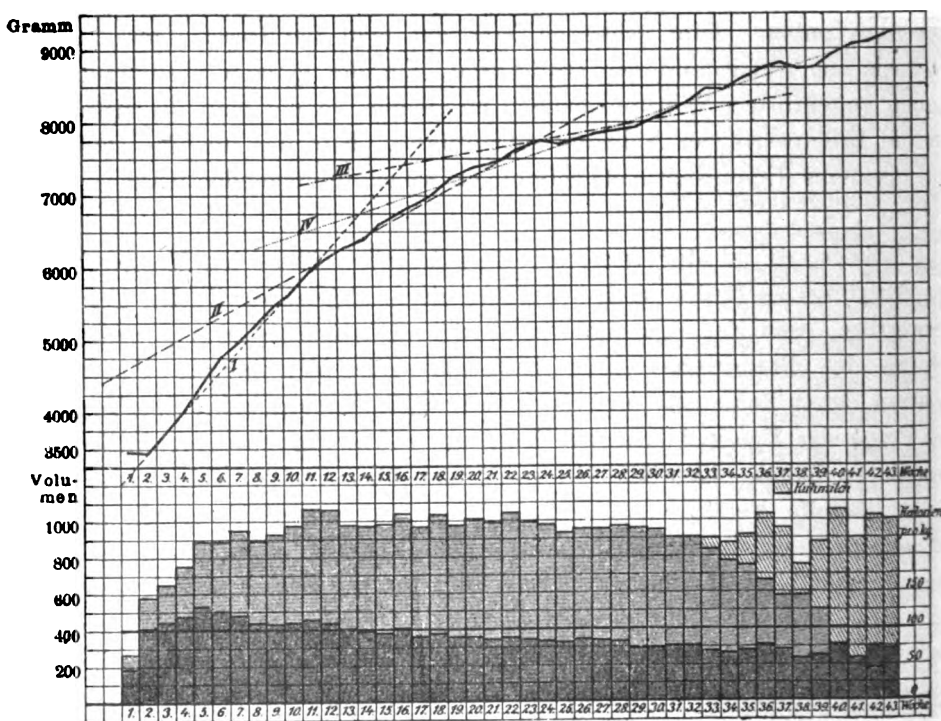


Fig. 1.

Energiezufuhr bei Ernährung an der Mutterbrust, betreffend Kind Feer, dargestellt nach Heubner. Nach Originalkurve (Millimeter der Ordinate = 50 g, ein Millimeter der Abszisse = 1 Tag).

des Energiebedarfes geführt haben, stammen von Ahlfeld, Beck, Beuthner, Biedert, Budin, Camerer, Czerny und Keller, Feer, Finkelstein, Haehner, Heubner, Laure, Nordheim, Pfaffenholz, Pfeiffer, Reyher, Schlossmann, Selter, Würtz. Es kann nicht meine Aufgabe sein,

jede einzelne dieser Beobachtungen im folgenden zu besprechen. Dem Verständnis des Problems dürfte mehr gedient sein, wenn diejenigen Beobachtungen an gesunden Brustkindern, die von deren Geburt bis zur Entwöhnung reichen, der Diskussion zugrunde gelegt werden. Die erste Beobachtung in dieser Richtung betrifft das Kind von Feer. In der Analyse dieses Falles folge ich dem Gedankengang von Heubner, dessen die Verhältnisse klar veranschaulichendes Diagramm ich mit seiner gütigen Erlaubnis hier reproduziere. (Diagramm auf S. 866.)

Dasselbe zeigt, dass der Energiequotient während des ersten Lebensvierteljahres entweder mehr als 100 oder 100 Kal. beträgt. In der ersten Woche, während eine Gewichtsabnahme von 50 g erfolgt, lebt das Kind mit einer mittleren Zufuhr von 50 Kalorien, vorausgesetzt, dass die Analysen von Camerer und Söldner für die Anfangsmilch auch dieser Berechnung zugrunde gelegt werden können. Erst in der zweiten Woche beginnt der starke Anstieg der Gewichtskurve. Von der 12. bis zur 24. Woche macht das Wachstum im Verhältnis zur Milchsekretion grössere Fortschritte — der Energiequotient sinkt, er hält sich bis zur 18. Woche ungefähr auf dem Werte von 100, um in der 25. Woche auf 80 resp. 75 zu sinken. Die Kurve der Gewichtszunahme wird allmählich von geringerer Steilheit. Im dritten Lebensvierteljahr hält sich der Energiequotient ungefähr auf der Höhe von 80 Kalorien. Die Gewichtskurve zeigt dabei nur eine geringe Steigung. In der vierten Periode der Beobachtung lässt die Milchsekretion derartig nach, dass die Notwendigkeit eintritt zum Allaitement mixte zu greifen. Während in der 38. Woche der Energiequotient unter 60 sinkt, ist in den folgenden wieder ein Anstieg auf 75 zu verzeichnen. Dabei schwankt die Gewichtskurve, zeigt jedoch immer die Tendenz anzusteigen. Die Wachstums-Intensität in den verschiedenen Perioden drückt Heubner durch die Tangente des Winkels aus, den die Linie, welche die Gewichtskurve veranschaulicht, mit der Abszisse bildet.

Es ergibt sich somit in der

Periode I	eine Wachstumsintensität	tang. $< 39^{\circ}45'$	$= 0,8302$
" II	" "	tang. $< 22^{\circ}45'$	$= 0,4061$
" III	" "	tang. $< 7^{\circ}10'$	$= 0,1246$
" IV	" "	tang. $< 14^{\circ}$	$= 0,2493$

In der I. Periode ist die Wachstumsintensität demnach 7 mal grösser als in der dritten, ein Verhalten, das dem des Energiequotienten nicht gerade proportional ist. „Das ist ein recht klarer Ausdruck dafür, dass das Wachstum beim Säugling nur mit einem verhältnismässig kleinen überschliessenden Teil der dem Kinde zugeführten Energie bewerkstelligt wird und nicht eher möglich ist, als bis der für das Leben notwendige Bedarf gedeckt wird.“ Fast sämtliche anderen mitgeteilten Beobachtungen bestätigen

die im vorstehenden Diagramm zum Ausdruck gebrachte Tatsache, dass sich, wie Heubner dies postuliert, der Bedarf des Brustkindes im ersten Vierteljahr auf 100 Kalorien pro Kilo Körpergewicht, im zweiten Vierteljahr auf ungefähr 90 beläuft, um in den folgenden Lebensperioden auf 80 und unter diesen Wert herabzugehen. Das Niveau der Erhaltungsdiät, bei dem ein Gewichtsanstieg nicht stattfindet, dürfte ungefähr 70 Kalorien betragen.

Allerdings existiert in der Literatur eine geringe Anzahl von Aufzeichnungen, die insofern eine Ausnahme von diesem Verhalten des Energiequotienten zu bieten scheinen, als auf Grund derselben die für ein normales Wachstum genügende Energiezufuhr einen kleineren Wert repräsentiert — ungefähr den der Erhaltungsdiät. So widerspricht die auf Seite 869 wiedergegebene Beobachtung von Czerny und Keller an dem Kinde Machill der Angabe von Heubner, dass ein Heruntergehen des Energiequotienten auf 70 Kalorien mit der physiologischen Zunahme des Brustkindes nicht vereinbar ist. Denn die Nahrungsaufnahme dieses Säuglings war von der 18. bis zur 28. Lebenswoche so gering, dass der Energiequotient an manchen Tagen weniger als 70 betrug. Trotzdem betrug die tägliche Körpergewichtszunahme ungefähr 15 g.

Czerny und Keller schliessen an diese Beobachtung folgende Kritik: „Es zeigt uns dies, wie misslich es ist, für physiologische Grössen bestimmte Maximal- und Minimalzahlen anzugeben. Werden neue Beobachtungen an die alten angereiht, so werden oft genug die bis dahin geltenden Grenzen nicht unbedeutend verschoben. Wir wollen nicht auf Grund dieser einen Beobachtung an dem Kinde Machill, die vielleicht ein Extrem darstellt, die Heubnerschen Angaben dahin korrigieren, dass wir als den Mindestbedarf des gesunden Säuglings an Nahrung im ersten Lebensvierteljahr 145 g Frauenmilch (entspräche 94,25 Kalorien) und für das zweite Vierteljahr 106 g (entspräche 68,9 Kalorien pro Kilogramm) Körpergewicht bezeichnen. Aber wir betrachten es als wahrscheinlich, dass sich beim Sammeln weiterer Beobachtungen ähnliche Fälle von geringerer Nahrungsaufnahme und gleichzeitigem normalem Wachstum wiederholt finden werden.“

Auch mir erscheint es notwendig, dass die Beobachtung solcher Fälle, die scheinbar ein normales Wachstum bei einer geringeren Energiezufuhr als 100 Kalorien pro Kilo zeigen, unsere Anschauungsweise beeinflusse — nur fragt es sich, in welcher Richtung. Denn es besteht ja ebensowohl die Möglichkeit, dass bei dem betreffenden Individuum die geringere Energiemenge zum physiologischen Wachstum genügte, als sich der andere Gedanke nicht von der Hand weisen lässt, dass die abnorm kleinen Nahrungsmengen durch eine besonders gehaltreiche Milch bedingt waren. Bedenken wir, dass fast sämtliche oben angeführten Forscher auf Grund ihrer Beobachtung den Energiequotienten von 100 Kalorien für ein gedeihliches Wachstum bei Brusternährung

Beobachtung von Czerny und Keller am Kind Machill.

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.
Lebenswoche	Körpergewicht		Gesamt-Nahrungsmenge pro Woche	Pro Tag im Durchschnitt		Pro Kilogramm und Tag im Durchschnitt		Pro Tag im Durchschnitt Körpergew.-Zunahme	Zunahme an Körpergewicht auf	
	Ende	Mitte		g	Kal.	g	Kal.		1000 g	1000 Kal.
	der Woche								Nahrung	
	g		g					g		
1.	3420	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2.	3470	—	2840	—	—	—	—	—	—	—
3.	3670	3570	3430	490	318	137·2	89	28·6	58·4	89·9
4.	3850	3760	3730	531	345	141·2	91·8	25·7	48·4	74·5
5.	4020	3935	4080	583	379	148·3	96·4	24·3	41·7	64·1
6.	4310	4165	4260	609	396	146·4	95·2	41·4	67·9	104·5
7.	4430	4370	4230	604	393	138·2	89·9	17·1	28·3	43·5
8.	4640	4535	4380	626	407	138·2	89·9	30·0	47·9	73·7
9.	4870	4755	5160	737	479	155·2	100·7	32·9	44·6	68·7
10.	5200	5035	5620	803	522	159·6	103·6	47·1	58·6	90·2
11.	5280	5240	5650	807	524·5	154·0	100·1	11·4	14·1	21·7
12.	5480	5380	5200	743	483	138·1	89·8	28·6	38·5	59·2
13.	5640	5560	5200	743	483	133·6	86·9	22·9	30·8	47·4
I. Quartal im Mittel						144·5	93·9	28·2	43·6	67·0
14.	5810	5725	4870	696	452	121·7	79·0	24·3	34·9	53·7
15.	6050	5930	4670	667	433	112·5	73·1	34·3	51·4	79·2
16.	6160	6105	4890	699	454	114·6	74·4	15·7	22·5	34·6
17.	6280	6220	4780	683	444	109·8	71·3	17·1	25·0	38·5
18.	6430	6355	4810	687	446	103·2	70·2	21·4	31·2	48·0
19.	6500	6465	4600	657	427	101·7	66·1	10·0	15·2	23·4
20.	6590	6545	4470	639	415	97·7	63·5	12·9	20·2	31·1
21.	6670	6630	4630	661	430	99·7	64·8	11·4	17·2	26·5
22.	6780	6725	4680	669	435	99·5	64·7	12·9	19·3	29·6
23.	6900	6840	4890	699	454	102·2	68·7	17·1	24·5	37·7
24.	7030	6965	5150	736	478	105·7	68·9	18·6	25·3	38·9
25.	7150	7090	5400	771	501	108·7	70·9	17·1	22·2	34·1
26.	7260	7205	5470	781	508	108·5	70·4	15·7	20·1	30·9
27.	7350	7305	5050	721	469	98·8	64·1	12·9	17·9	27·5
im Mittel						106·4	69·3	17·2	24·8	38·1

postulieren und sich damit Heubner anschliessen, Schlossmann sogar zu einem Werte von 110 Kalorien gelangt, und dass dieser Energiequotient resultierte, wenn der Liter Frauenmilch mit 650 Kalorien bewertet wird -- eine Zahl, die, wie ich im vorstehenden ausgeführt habe, wohl sicher zu niedrig bemessen ist -- verdient die Annahme der anderen Möglichkeit, dass die Ausnahme durch einen besonders hohen Energiegehalt der betreffenden Frauenmilch ihre Erklärung findet, den Vorzug. Ich bin allerdings nicht in der Lage, meine Meinung exakt zu beweisen. Die Unsicherheit, die der Erklärung anhaftet, unterstützt aufs beste meine früher erhobene Forderung, in Ausnahmefällen die Mühe nicht zu scheuen, zahlreiche Milchanalysen auszuführen und von der Verwertung von Durchschnittszahlen abzusehen. Auch die sorgfältige Beobachtung von Reyher an seinem Kinde würde unter Zugrundelegung der Heubnerschen Durchschnittszahl oft zu Werten für den Energiequotienten führen, der einer Erhaltungsdiät entspricht. Denn die Nahrungsquantitäten des Kindes nähern sich, wie aus nebenstehender Tabelle hervorgeht, denen des Kindes Machill von der Breslauer Klinik.

Nur die Tatsache, dass Reyher auf Veranlassung von Heubner chemische und kalorimetrische Analysen der betreffenden Frauenmilch ausführte -- leider setzten dieselben erst am 115. Lebenstage ein --, ermöglicht vielleicht die Aufklärung dieses sonderbaren Verhaltens. Denn Reyher fand, dass der Liter Frauenmilch einen Brennwert von ungefähr 772 Kalorien besass. Unter Zugrundelegung eines Durchschnittswertes von 765 grossen Kalorien von der dritten Woche an ergibt sich trotz der geringen Nahrungsmengen für das erste Vierteljahr ein durchschnittlicher Energiequotient von 114,6 Kalorien, für das zweite Vierteljahr von 93,1 Kalorien. Das sind Zahlen, die mit denen fast sämtlicher anderer Beobachter übereinstimmen und uns ad oculos demonstrieren, dass die Nahrungsmenge, rein volumetrisch betrachtet, nicht als Grundlage einer rationellen Säuglingsernährung gewählt werden kann. Es ist möglich, dass Reyher mit seiner Vermutung recht behält, „dass in allen Fällen von geringerer Produktivität der Brustdrüsen in quantitativer Beziehung zum Ausgleich ein entsprechend höherer Brennwert der Muttermilch zu beobachten sein wird“. Doch dürfen wir nicht vergessen, dass ein Gebiet, auf dem wir noch unter Zuhilfenahme einer Reihe von Hypothesen zu arbeiten gezwungen sind, nur durch die möglichst exakte Analyse eines jeden einzelnen Falles einer allen wissenschaftlichen Anforderungen genügenden Forschung erobert werden kann.

Über den physiologischen Nutzeffekt der Nahrung, d. h. den Prozentsatz der verwerteten im Verhältnis zur zugeführten Energiemenge geben uns jedoch all die mitgeteilten und hier besprochenen Beobachtungen keinen Aufschluss. Einer solchen Anforderung vermag nur der vollständige Stoffwechselversuch zu genügen. Doch sind, natürlich unter der notwendigen Voraussetzung, dass es sich um normale Kinder handelt, die Vergleichswerte brauch-

Kind Reyher.

Lebenswoche	Körpergewicht		Nahrungsmenge pro Woche in Gramm	Durchschnittliche tägliche Nahrungsmenge	Energiequotient im Durchschnitt pro Tag	Zunahme pro Woche in Gramm	Durchschnittl. tägl. Zunahme
	am Ende der Woche	Mittleres Gewicht d. Woche					
1.	3360	3325	2370	338,5	—	+ 70	+ 10,0
2.	3475	3420	3616	516,5	—	+ 115	+ 16,4
3.	3630	3550	3624	517,7	111,6	+ 155	+ 22,1
4.	3765	3700	3850	550,0	113,8	+ 135	+ 19,3
5.	3940	3850	4195	599,3	119,0	+ 175	+ 25,0
6.	4190	4065	4497	642,4	120,8	+ 250	+ 35,7
7.	4330	4260	4595	656,4	117,8	+ 140	+ 20,0
8.	4515	4415	4960	708,6	123,1	+ 185	+ 26,4
9.	4740	4630	5212	744,6	123,0	+ 225	+ 32,1
10.	4920	4830	5015	716,4	117,4	+ 180	+ 25,7
11.	5090	5005	5360	765,7	113,3	+ 170	+ 24,3
12.	5305	5200	5510	787,1	115,9	+ 215	+ 30,7
13.	5440	5375	5720	817,1	116,3	+ 65	+ 19,3
14.	5655	5550	5697	813,9	112,1	+ 210	+ 30,7
15.	5720	5690	5614	802	107,8	+ 135	+ 9,3
16.	5930	5825	5556	793,7	104,2	+ 215	+ 30,0
17.	6030	5980	5448	778,3	99,5	+ 100	+ 14,3
18.	6165	6100	5101	728,7	91,4	+ 135	+ 19,3
19.	6185	6175	4964	709,1	87,8	+ 20	+ 2,9
20.	6220	6200	4806	686,6	84,7	+ 35	+ 5,0
21.	6265	6245	5119	731,3	89,6	+ 45	+ 6,4
22.	6400	6335	5208	744	89,8	+ 135	+ 19,3
23.	6440	6420	5328	761,1	90,7	+ 40	+ 5,7
24.	6580	6510	5321	760,1	89,3	+ 140	+ 20,0
25.	6545	6560	5157	736,7	86,0	— 35	— 5
26.	6530	6540	4862	694,6	81,3	— 15	+ 2,1
27.	6620	6575	4882 + 99 K. M.	697,4 + 14,1 K. M.	—	+ 90	+ 12,9
28.	6640	6630	4814 + 224 „ „	687,6 + 32 „ „	—	+ 20	+ 2,9
29.	6800	6720	4816 + 610 „ „	688 + 87,1 „ „	—	+ 160	+ 22,9
30.	6905	6850	3679 + 1916 „ „	97 + 273,7 „ „	—	+ 105	+ 35,0
31.	6960	6930	2927 + 2842 „ „	418,1 + 406 „ „	—	+ 55	+ 7,9
32.	7060	7010	2831 + 3120 „ „	404,4 + 445,7 „ „	—	+ 100	+ 14,3
33.	7135	7100	2088 + 3817 „ „	298,3 + 545,3 „ „	—	+ 75	+ 10,7
34.	7240	7190	1363 + 4976 „ „	194,7 + 710,9 „ „	—	+ 105	+ 15,0
35.	7415	7330	867 + 5866 „ „	123,9 + 838 „ „	—	+ 175	+ 25,0
36.	7480	7450	453 + 6232 „ „	64,7 + 890,3 „ „	—	+ 65	+ 9,3
37.	7575	7530	99 + 6006 „ „	14,1 + 858 „ „	—	+ 95	+ 13,6
38.	7630	7600	— + 7095 „ „	— + 1013,6 „ „	92,7	+ 55	+ 7,9

Zwei Beobachtungen stammen von Finkelstein, einige andere von Budin. Die Beobachtungen von Beck, die er nicht ausführlicher mitteilt, erstrecken sich über 30 Wochen.

Die eine Beobachtung Finkelsteins ist von Heubner übersichtlich im Diagramm dargestellt, das ich ebenso wie die von Heubner gegebene Kommentierung der Darstellung zugrunde lege. (Diagramm auf Seite 872.)

Das mit dem Gewicht von 3100 g geborene Kind erhielt anfangs Ammenmilch mit resp. ohne Beinahrung. Der Versuch mit künstlicher Ernährung setzte in der sechsten Woche ein. Am Jahresende betrug das Gewicht des Kindes 11500 g. Es soll im 14. Monat vollständig gesund, ohne jedes Symptom der englischen Krankheit gewesen sein. Heubner teilt durch Linie 1, 2, 3 die Beobachtungszeit in drei Perioden (7. bis 22. Woche, 22. bis 33. Woche, 34. bis 36. Woche). Von der 4. bis 11. Woche hielt sich der Energiequotient auf der Höhe von 135 Kalorien. Er blieb bis zur 31. Woche zwischen 120 und 135 Kalorien, also beständig über dem Werte von 100. Nur in dem Zeitraum von der 32. bis zur 34. Woche war der Quotient nicht über 100. Die Wachstumsintensitäten in der gleichen Weise wie beim Brustkinde Feer bestimmt betragen:

von der 7.—22. Woche	(tang $< 22^{\circ} 48'$)	0,4142,
„ „ 23.—33. „	(tang $< 26^{\circ} 30'$)	0,1986,
„ „ 34.—36. „	(tang $< 45^{\circ} 12'$)	1,0180.

Von den vier anderen im Folgenden (Seite 874—877) mitgeteilten Beobachtungen stammt eine gleichfalls von Finkelstein, die drei anderen von dem französischen Pädiater Budin.

Die Ergebnisse dieser Beobachtungen sind von den verschiedenen Autoren nicht in gleicher Weise kommentiert worden. Heubner, dem zur Zeit, da er seine Ansichten über die Energiebilanz des Säuglings zusammenfasste, nur die Beobachtungen von Finkelstein zur Verfügung standen, schliesst, dass der Energiequotient bei künstlicher Ernährung zeitweilig höher sein muss als bei der Ernährung an der Mutterbrust. Er veranschaulicht dies durch Gegenüberstellung der Werte für Energiequotient und Wachstumsintensität des Brustkindes und des künstlich genährten normalen Kindes.

Brustkind:

Periode des Säuglingsjahres:	Energiequotient im Mittel:	Wachstumsintensität:
2.—11. Woche	116	0,8302
12.—24. „	92	0,4061
25.—33. „	76	0,1246
34.—43. „	69	0,2493

Beobachtung Finkelstein II nach Czerny und Keller.

1.	3.	8.	9.	11.
Lebenswoche	Körpergewicht Mitte der Woche	Pro Kilogramm und Tag im Durchschnitt	Zunahme am Körpergewicht	
	g	Kalorienzufuhr	pro Tag	auf 1000 Kalorien Nahrung
3.	3290	117	—	—
4.	3580	109	—	—
5.	3785	107	—	—
6.	3975	103	—	—
7.	4130	100	—	—
8.	4085	99	—	—
9.	4185	93	—	—
10.	4335	102	—	—
11.	4525	98	—	—
12.	4760	105	—	—
13.	4825	107	—	—
im Mittel		103·6	21·8	50·8
14.	4970	110	—	—
15.	5220	104	—	—
16.	5385	90	—	—
17.	5500	101	—	—
18.	5680	98	—	—
19.	5850	94	—	—
20.	6015	91	—	—
21.	6135	99	—	—
22.	6300	102	—	—
23.	5650	104	—	—
24.	6745	115	—	—
25.	6912	113	—	—
26.	7087	111	—	—
im Mittel		102·5	24·9	39·85
27.	7238	109	—	—
28.	7410	107	—	—
29.	7595	100	—	—
30.	7790	98	—	—
31.	7950	100	—	—
32.	8122	99	—	—
33.	8325	96	—	—
34.	8487	101	—	—
35.	8610	90	—	—
36.	8750	90	—	—
im Mittel		99·0	24·1	30·1

1. Beobachtung von Budin (nach Czerny und Keller).

1.	3.	5.	6.	8.	9.	11.
Lebenswoche	Körper- gewicht Mitte der Woche	Pro Tag im Durchschnitt		Pro Kilo- gramm und Tag	Zunahme an Körper- gewicht	
	g	g	Kal.	Kal.	pro Tag	auf 1000 Kal.
		Nahrung		Nahrung		Nahrung
2.	3050	400	258	87,9	—	—
3.	2950	450	301,5	102,2	—	—
4.	3350	450	301,5	90,0	—	—
5.	3550	450	301,5	84,9	—	—
6.	3620	450	301,5	83,3	—	—
7.	3850	450	301,5	78,3	—	—
8.	4020	450	301,5	74,4	—	—
9.	4250	450	301,5	70,9	—	—
10.	4420	450	302,5	68,2	—	—
11.	4570	450	301,5	66,0	—	—
12.	4670	450	301,5	64,6	—	—
13.	4660	450	301,5	64,7	—	—
	im Mittel			78,0	18,8	62,8
14.	4630	450	301,5	65,1	—	—
15.	4700	675	452,25	96,2	—	—
16.	4950	675	452,25	91,4	—	—
17.	5050	675	452,25	89,5	—	—
18.	5120	750	502,5	98,1	—	—
18.	5500	750	502,5	91,4	—	—
20.	5600	750	502,5	89,7	—	—
21.	—	—	—	—	—	—
22.	—	—	—	—	—	—
23.	6000	750	507,5	89,7	—	—
24.	6200	750	507,5	81,5	—	—
25.	6350	750	507,5	79,1	—	—
26.	6600	750	507,5	76,1	—	—
	im Mittel			85,6	22,2	42,1
27.	6650	750	500,5	75,6	—	—
28.	6700	900	603,0	90,0	—	—
29.	6900	900	603,0	87,4	—	—
30.	7270	900	603,0	83,0	—	—
31.	7270	900	603,0	83,0	—	—
32.	7400	900	603,0	81,5	—	—
33.	7600	900	603,0	79,3	—	—
34.	7650	900	603,0	78,8	—	—
35.	8000	900	603,0	75,4	—	—
36.	7920	900	603,0	76,1	—	—
37.	8010	900	603,0	75,3	—	—
	im Mittel			80,5	—	—

2. Beobachtung von Budin nach (Czerny und Keller).

1.	3.	5.	6.	8.	9.	11.
Lebens- woche	Körper- gewicht Mitte der Woche	Pro Tag im Durchschnitt		Pro Kilo- gramm und Tag	Zunahme an Körper- gewicht	
	g	g	Kal.	Kal. Nahrung	pro Tag	auf 1000 Kal. Nahrung
		Nahrung				
7.	3850	600	402	104.4	—	—
8.	3980	600	402	101.0	—	—
9.	4050	600	402	99.2	—	—
10.	4250	600	402	94.6	—	—
11.	4420	600	402	90.9	—	—
12.	4620	600	402	87.0	—	—
13.	4700	600	402	85.5	—	—
	im Mittel			94.7	20.0	48.8
14.	4800	675	452.2	94.2	—	—
15.	4930	675	452.25	91.7	—	—
16.	5100	675	452.25	88.7	—	—
17.	5300	675	452.25	85.3	—	—
18.	5400	675	452.25	83.7	—	—
19.	5600	675	452.25	80.8	—	—
20.	5900	675	452.25	76.6	—	—
21.	5900	675	452.25	76.6	—	—
22.	5900	800	536	90.8	—	—
23.	6050	800	536	88.6	—	—
24.	6100	800	536	87.9	—	—
25.	6320	800	536	84.8	—	—
26.	6420	800	536	83.5	—	—
	im Mittel			87.8	18.9	38.0
27.	6520	800	536	82.2	—	—
28.	6600	800	536	81.2	—	—
29.	6520	800	536	82.2	—	—
30.	6700	800	536	80.0	—	—
31.	6900	800	536	77.7	—	—
32.	7100	800	53	75.5	—	—
33.	7130	800	536	75.2	—	—
	im Mittel			79.1	12.45	23.1

3. Beobachtung von Budin nach Czerny und Keller.

1.	3.	5.	6.	8.	9.	21.
Lebens- woche	Körper- gewicht Mitte der Woche	Pro Tag im Durchschnitt		Pro Kilo- gramm und Tag	Znnahme an Körper- gewicht	
		g	Kal.	Kal.	pro Tag	auf 1000 Kal.
	g	Nahrung		Nahrung		Nahrung
4	3770	—	—	—	—	—
5	4050	400	268	66,2	—	—
6	4320	400	268	62,0	—	—
7	4500	400	268	59,5	—	—
8	4720	480	321,6	68,1	—	—
9	4880	480	321,6	5,9	—	—
10	5070	500	335	65,8	—	—
11	5220	500	335	64,2	—	—
12	5400	540	363,8	67,4	—	—
13	5600	540	363,8	64,9	—	—
	im Mittel			64,9	29,0	93,5
14	5750	570	381,9	66,4	—	—
15	5850	570	381,9	65,3	—	—
16	5920	585	391,95	66,2	—	—
17	6180	600	402,0	65,0	—	—
18	—	600	402,0	—	—	—
19	6420	620	415,4	64,7	—	—
20	6500	640	428,8	66,0	—	—
	im Mittel			65,6	18,4	46,3

Künstlich genährtes Kind:

Periode des Säuglingsjahres	Energiequotient	Wachstumsintensität
7. — 24. Woche	129	0,4142
25. — 33. „	121	0,4986
34. — 36. „	112	1,0180

Heubner meint: „Um ein befriedigendes Wachstum zu erzielen, scheint in den hier vorgelegten Beobachtungen bei natürlicher Ernährung im ersten Lebensjahr der Energiequotient nicht unter 100 Kalorien sinken zu dürfen und bei künstlicher nicht unter 120. Doch schliesst er daran folgende Ausführung: „Man muss sich aber hüten, aus der hier sehr deutlich erkennbaren Verschiedenheit (als Unterlage dient die erste Beobachtung Finkelsteins) des Verhaltens gegenüber der natürlichen Ernährung eine Regel konstruieren

zu wollen, für die etwa immer die gleichen Zahlen gelten würden. Es gibt vielmehr Kinder, die bei sehr sorgfältiger Überwachung und Dosierung der künstlichen Ernährung mit einer solchen beinahe so gut wirtschaften, wie es in dem oben geschilderten Fall das Brustkind vermochte, so dass die Differenz in der Zahl viel geringer wird, wenn sie auch immerhin noch erkennbar bleibt.“ Auch Beck postuliert den Energiebedarf des künstlich genährten Kindes mit 120 Kalorien. Demgegenüber betonen Czerny und Keller: „Der Energiebedarf des gesunden Kindes ist bei Ernährung mit Kuhmilch nicht grösser als bei Ernährung an der Brust.“ Zur Stütze dieser Anschauung berufen sie sich auf die zweite Beobachtung Finkelsteins und die Fälle Budins.

Ich schliesse mich der Meinung Finkelsteins in dieser Frage an, dass die endgültige Entscheidung derselben noch vertagt werden müsse. Zur Urteilsfällung ist die Zahl der gut beobachteten Fälle noch zu gering. Auch fehlt fast durchwegs die direkte Ermittlung des Kaloriengehaltes der Nahrung; Finkelstein selbst hat aus einer grösseren Reihe eigener Beobachtungen einen Energiequotienten von 90—125 bei künstlicher Ernährung herausgerechnet. „Für den praktischen Gebrauch wird man ruhig auch beim künstlich genährten Kind den geringeren Wert ansetzen dürfen, und wird das um so eher tun, als eine möglichst knappe Bemessung die besseren Aussichten auf Fernhaltung von Störungen gibt. Die gestellte Aufgabe wird somit gelöst werden, wenn in der Ersatznahrung soviel Energie dargereicht wird, wie ein Brustkind der gleichen Entwicklungsstufe benötigt.“

Heubner hat an die von ihm vertretene Anschauung vom höheren Energiebedarf des künstlich genährten Kindes theoretische Erörterungen geknüpft, die trotz der Unentschiedenheit der ganzen Frage in ihrer Bedeutung hier kurz gewürdigt werden sollen. Die pädiatrische Forschung hat lange Zeit an der von Biedert, Monti, und anderen vertretenen Hypothese gekrankt, dass die künstliche Ernährung der natürlichen deswegen nachstehe, weil der Gehalt der Kuhmilch an Kasein ein grösserer sei und dieses sich gegenüber der verdauenden Kraft der Enzyme des Magendarmkanals besonders resistent verhalte; — das Resultat sei ein „schädlicher Nahrungsrest“, und das Auftreten dieses repräsentiere den Beginn schwer reparabler für die künstliche Ernährung spezifischer Störungen. Es ist ein nicht hoch genug zu veranschlagendes Verdienst Heubners und Czernys, mit aller Energie gegen diese Lehre Front gemacht und, wie ich hoffe, die Mehrzahl der Pädiater von dem Mangel ihrer Existenzberechtigung überzeugt zu haben. Leider scheint insofern nicht viel damit gewonnen zu sein, als durch eine neuere ihre Vertreter in Moro, Hamburger und Schlossmann findenden Lehre das Schwergewicht des Unterschiedes zwischen natürlicher und künstlicher Ernährung wiederum auf das Eiweiss bezogen wird und zwar auf dessen biologisches Verhalten. Die Tatsache, dass das

Brustkind mit Frauenmilch-Eiweiss, also mit „arteigenem“ Eiweiss ernährt wird, das künstlich genährte Kind hingegen mit „artfremdem“, dem die Eigenschaften eines Giftes für den Säugling zugesprochen werden, soll die Verschiedenartigkeit der Erfolge bei natürlicher und künstlicher Ernährung erklären. Es ist hier nicht der Ort, die Einwände gegen diese Hypothese zu begründen, deren Wertigkeit von manchen ausserordentlich überschätzt wird. Dazu wird sich an anderer Stelle Gelegenheit finden; aber sie musste hier Erwähnung finden, da die Anschauungsweise Heubners, dass die natürliche über die künstliche Ernährung vom Standpunkte der Energielehre überlegen ist, für ihre Richtigkeit verwertet wird. Heubner hält es nämlich für möglich, dass die Drüsen- und Verdauungsarbeit von der Muttermilch (er spricht aber ausdrücklich von dieser und nicht von Muttermilcheiweiss) in wesentlich geringerem Grade beansprucht werden könnte, als von der Kuhmilch. Ausdrücklich setzt er hinzu: „Das ist nicht identisch mit dem Begriff der Verdaulichkeit überhaupt, denn verdaulich bleibt ein Nährstoff, solange er ohne erheblichen Rest in den Säftestrom aufgenommen wird, gleichgültig, wieviel Arbeit er den Drüsen verursacht.“

Die Theorie Heubners besitzt den grossen Vorzug, einer experimentellen Prüfung zugänglich zu sein; zudem ist die Komponente der Drüsen und Verdauungsarbeit an der Energiebilanz nicht willkürlich angenommen, sondern durch die Rubnerschen Untersuchungen als zu recht bestehend, anerkannt. Unzulässig erscheint es mir, wenn Biedert die hier kurz erwähnten Hypothesen zur Erklärung der Überlegenheit der natürlichen über die künstliche Ernährung durch folgenden Satz in eins verschmilzt. „Die höhere Zahl der Kalorien bei künstlicher Ernährung wird nötig, wegen der für die Anbildung oft ungeeigneten Beschaffenheit, in welcher von dem artfremden und schwer verdaulichen Eiweiss die Verdauung ihre Produkte ins Blut bringt und eben weil ein guter Teil der Energien dieser Nahrung verbraucht wird in der Verdauungsarbeit, die sich mit einem Teil derselben länger zu beschäftigen hat, auf dem Wege durch den Darm, wo er nicht selten zum krankmachenden schädlichen Nahrungsrest wird.“

Das Gesetz Rubners, dass die Oxydationsvorgänge proportional mit der Oberfläche wachsen, findet seine glänzende Bestätigung durch die Ermittlung der Energiebilanz von Frühgeburten. Legen wir, sowie bei der Analyse der Fälle von natürlicher und künstlicher Ernährung unseren Aufzeichnungen die Beobachtung resp. das Diagramm Heubners zugrunde, das die Verhältnisse bei einem mit dem Anfangsgewicht von 1,35 kg geborenen, künstlich mit peptonisierter Löfflundscher Kindermilch unter allmählicher Zugabe reiner Milch genährten Kinde veranschaulicht, so sehen wir, dass erst in der vierten und fünften Woche bei einem Energiequotienten von 50—90 Kalorien das Körpergewicht zu steigen beginnt, nachdem es drei Wochen lang bei einem solchen von 25 Kalorien stillgestanden hatte. Der

Energiequotient beträgt in der Periode von der 4.—9. Woche 104. Das Körpergewicht hebt sich in dieser Zeit bis zu 4000. Die Wachstumsintensität beträgt 0,2309. Von der 10.—17. Woche beträgt die durchschnittliche Kalo-

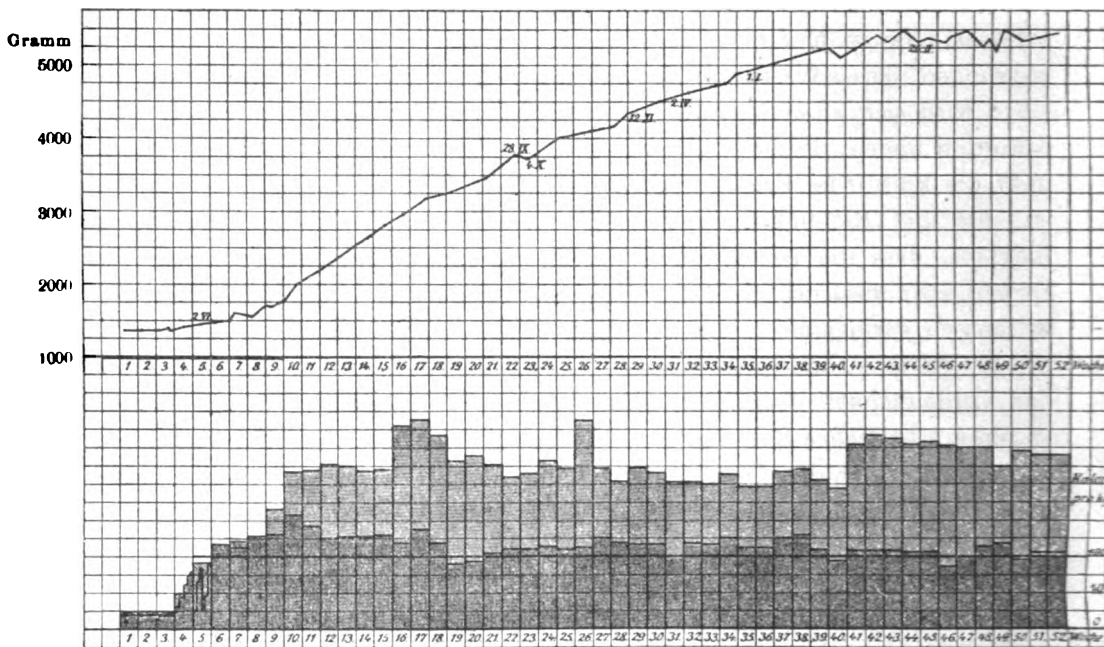


Fig. 3.

Energiezufuhr bei Ernährung eines frühgeborenen Kindes nach Heubner.

rienzzufuhr pro kg 135. Die Wachstumsintensität beträgt 0,4822. Auch von der 18.—39. Woche hält sich der Quotient fast immer über 100, die Wachstumsintensität ist 0,268. In der Periode von der 40.—52. Woche beträgt der Energiequotient im Mittel 107 Kalorien, die Wachstumssintensität beträgt 0,0524.

Diese Beobachtung, die den hohen Energiebedarf kleiner Frühgeburten klar demonstriert, steht in Übereinstimmung mit anderen von Budin, Bieringer, Finkelstein, Schmidt stammenden. Der Energiequotient muss im Interesse eines normalen Wachstums bei Frühgeburten über 100 betragen und dürfte sich zweckmässigerweise der Zahl 120 annähern. Der Körper der Frühgeborenen hat deswegen einen höheren Energiebedarf als der von zum Beispiel mit normalem Gewicht geborenen Brustkindern, weil die als Wärme abfließende Arbeit, die Grösse e unserer Gleichung, einen bedeutend höheren Wert hat. Dieser Teil der Kalorien geht demnach für das Wachstum verloren. Der Praktiker drückt diese theoretisch gewonnene wissenschaftliche Erkenntnis in der Forderung aus, dass kleine, frühgeborene Kinder nicht der Gefahr der Abkühlung ausgesetzt werden, und man ihnen immer Wärme künstlich zuführe. Ich erinnere an die Einrichtung der Couveuse. Inwieweit für das

Plus der vom frühgeborenen Kind zu leistenden Arbeit Drüsen- und Verdauungsarbeit verantwortlich zu machen ist, entzieht sich heute noch der Beurteilung.

Die für Frühgeburten festgestellten energetischen Verhältnisse gelten *ceteris paribus* auch für magere Kinder im Vergleich zu gleichalterigen wohlgenährten mit einem entsprechenden *Paniculus adiposus* versehenen.

Kompliziert erscheint die Bestimmung des Energiebedarfes älterer Säuglinge, die in der Entwicklung zurückgeblieben sind, z. B. eines Atrophikers mit einem Alter von sieben Monaten und einem Gewicht von 3000 g. Nach den Erfahrungen guter Beobachter, ich nenne Finkelstein und Lissauer, erscheint der Energiebedarf derselben grösser als der gleich schwerer normal entwickelter jüngerer Säuglinge. Er entspricht nach Finkelstein der Erhaltungsdiät eines normal entwickelten dem zurückgebliebenen gleichalterigen Kindes (als Beispiel führt dieser Pädiater einen achtmonatlichen Säugling von 4060 g Gewicht an, dessen Gewicht bei einem Energiequotienten von 110—125 Kalorien Stillstand, bei 150 Zunahme zeigte, während sich die nach der üblichen Berechnung erforderliche Energiezufuhr auf 70 Kalorien pro Kilogramm belaufen hätte). Finkelstein und Lissauer erklären diese Tatsache durch den relativ grossen Gehalt des zurückgebliebenen Kindes an lebendigen Zellen bei Zurücktreten des der Ernährung nicht bedürftigen Fettes.

Mit den bisher niedergelegten Erfahrungen über die Energiebilanz bei natürlicher und künstlicher Ernährung stehen diejenigen, die sich auf die Beobachtung der Periode der beiden ersten Lebenswochen beziehen, nicht im Einklang. Denn während doch wegen der relativ grossen Oberfläche, die der Säugling während der ersten Wochen der Existenz darbietet, der Energiequotient relativ hoch sein müsste, sprechen die Beobachtungen von Cramer und Gaus dafür, dass der Säugling dieser Lebensperiode mit einem Minimum von Nahrungszufuhr den für ein beträchtliches Wachstum nötigen Energiebedarf decken kann. Hat auch Cramer seine Auffassung später etwas modifiziert, so ist doch Gaus auf Grund neuer Untersuchungen für die Richtigkeit der zuerst von Cramer mitgeteilten Resultate eingetreten. Diese lauteten dahin, dass z. B. Kinder, deren Energiequotient 10—30 Kalorien in der ersten Woche betrug, dabei bis zu 46 g pro die zugenommen haben. Heubner allerdings konnte auf Grund eigener Beobachtungen die Angaben Cramers nicht bestätigen; als Beispiel führt er drei Kinder an, bei denen er in den ersten zehn Lebenstagen bei Zufuhr von 30 Kalorien pro Kilogramm rasch sich steigernde Abnahme gesehen hat. Ein vierter Fall allerdings betrifft einen Säugling, welcher vom 6.—18. Tage bei einem Energiequotienten von etwa 45 Kalorien täglich 21,5 g an Gewicht zugenommen und sich auch sonst vollständig normal entwickelt hat. Bei einem Enkel Camerers betrug der mittlere Energiequotient in der ersten Woche 70, in der zweiten 150, in

der dritten 120, in der vierten 123 Kalorien. In den ersten drei Tagen betrug die Abnahme des Kindes 160 g. bei einer Kalorienzufuhr von 25 Kalorien pro Kilo am zweiten, von 35 am dritten Tage. Erst am vierten Tage erfolgte bei einem Energiequotienten von 80 Zunahme des Kindes. Ebenso wenig wie Heubner stimmt Camerer der Anschauung Cramers zu: zudem hält er die Zeit von der Geburt bis zum Beginn des zehnten Lebenstages für eine Schätzung der Stoffwechselvorgänge, die aus den Ergebnissen der Gewichts differenzen 24stündiger Wägungen sich ableiten, für ungünstig. „Denn die meisten Kinder werden durch den Übergang vom Fötalleben zu dem des Neugeborenen mehr oder weniger schwer geschädigt. Sie führen in den ersten Tagen halb soporös eine *Vita minima*, im zweiten Abschnitt dieser Periode nach Überwindung der Beschädigung sind sie im Zustande der Rekonvaleszenz.“ Camerer hat sich angesichts dieser Schwierigkeiten in seinen Aufzeichnungen über den Stoffwechsel des Kindes darauf beschränkt, die äusseren Erscheinungen dieser ersten Lebensperiode zu schildern. Eine Analyse der inneren Vorgänge durch Aufstellung einer Stoffwechselbilanz zu geben, hat er erst vom 14. Lebenstage an gewagt. Camerer meint, dass in diesen ersten Lebenstagen sogar die Deutung eines vollständigen Stoffwechselversuches sehr schwer würde, denn der Neugeborene bringt eine gewisse Menge Harnstoff mit, die Blase enthält Urin, der Darm Mekonium, also eine gewisse Stickstoffmenge.

Es ist wohl nicht nötig, dem angeführten noch mehr Gründe dafür hinzuzufügen, dass eine Beurteilung des Energiebedarfes der ersten Lebenswoche heute noch ein Ding der Unmöglichkeit ist.

II. Die Energiebilanz des Säuglings, gemessen nach der im Kalorimeter vom Organismus geleisteten Arbeit.

P. Langlois hat den von Richet konstruierten Calorimètre à siphon dazu benutzt, die von der Körpergrösse der Säuglinge abhängigen Veränderungen der Wärmeabgabe zu studieren.

	Kalor. pro kg u. Stunde.
2 Kinder von je 1800 g gaben ab.	6400
1 Kind von 2500	4800
Kinder von 3000—4000	4200
„ „ 7000—8000	4120
„ „ 9000—10 000	3930

Bei Berechnung auf die Körperoberfläche resultieren folgende Werte:

Körpergewicht.	Oberfläche.	Abgegebene Kalorien pro kg	pro Oberfl.
10	12,142	3,920	17
9	2,106	3,900	16
7	1,778	4,12	16
6	1,638	4,2	15
4	1,135	4,2	15
2	0,780	6,00	15

Wenn man 1700 Kalorien für einen erwachsenen Menschen und 65 kg Körpergewicht annimmt, beträgt für diesen die Anzahl der von der Oberflächeneinheit abgegebenen Kalorien 14.

Nach Umrechnung vorstehender Werte auf die von Heubner eingeführte Einheit betragen die pro Tag und Kilo abfließenden Wärmemengen bei einem

10 kg schweren Kind 100 Kal.

9	"	"	"	102	"
8	"	"	"	98	"
7	"	"	"	101	"
6	"	"	"	101	"
2	"	"	"	144	"

Selbstverständlich ist eine weitgehende Verwertung dieser Zahlen wegen der beschränkten Dauer der Versuche ausgeschlossen.

III. Die Energiebilanz berechnet nach Bestimmungen der dem Organismus zugeführten und von ihm verbrauchten Kräfte (durch Ermittlung des Gesamtstoffwechsels und der Verbrennungswärme von Nahrung, Harn und Kot).

Die Ermittlung der Energiebilanz durch Stoffwechselversuche erfolgt entweder in der Weise, dass man die Menge und Beschaffenheit der zugeführten und entleerten Stoffe feststellt und die Energiewerte nach den Regeln der Thermochemie berechnet (Nahrung sowohl als Harn und Kot können nach Durchschnittszahlen gewährt werden) oder dass man sich der viel genaueren individualisierenden Methode bedient, indem man die Sauerstoffaufnahme, Kohlensäureausscheidung und Stickstoffabgabe misst. Aus diesen Grössen lassen sich unter Zugrundelegung der respiratorischen Quotienten die Kalorienwerte berechnen. Dies veranschaulicht folgende Camerer entlehnte Tabelle.

Substanz	1 g wird oxydiert und			Kalor. entst. durch Oxydat.		Resp. Quot. (Verhältnis d. aufgen. O ₂ zur ausgeschied. CO ₂)
	braucht O ₂	liefert CO ₂	liefert Kal.	bei Absorpt. von 1 g O ₂	bei Ausscheidung von 1 g CO ₂	
Eiweiss . .	1,3	1,1	4,1	3	2,8	0,78
Fett . . .	2,9	2,8	9,3	3,3	3,3	0,71
Kohlehydrat	1,1	1,7	4,0	3,5	2,5	1,00
Leibessubst. (wasserfrei)	2,3	2,3	7,5	3,1	2,1	0,72
unter der Vor- aussetzung, dass doppelt so viel Fett als Eiweiss oxy- diert wird.						

Mit Hilfe derselben verfährt man zur Aufstellung der Bilanz folgendermassen:

Aus dem im Urin ausgeschiedenen Stickstoff berechnet man den Anteil des verbrannten Eiweiss, ermittelt den Bedarf an Sauerstoff zur Oxydation desselben und die Menge der gelieferten Kohlensäure. Der Rest des absorbierten Sauerstoffs und der produzierten Kohlensäure ist dann auf Oxydation von Fett und Zucker zu beziehen. Da der respiratorische Quotient für Kohlehydrate den Wert 1 hat, so ergibt eine einfache Rechnung, wieviel Sauerstoff für Oxydation des Fettes gebraucht wurde.

Diese einleitenden Bemerkungen dürften das Verständnis der im nachstehenden mitgeteilten in erster Linie von Rubner und Heubner ausgeführten Stoffwechselversuche ermöglichen.

Die Versuchskinder lagen in einem eigens konstruierten Kasten. Die Kohlensäureausscheidung wurde mittels eines nach dem Pettenkofferschen Prinzip gebauten Apparates bestimmt.

Der erste Versuch betraf ein zweitgeborenes, 9 Wochen altes Brustkind mit einem Gewicht von 5220 g zu Beginn des Versuches. Derselbe dauerte 9 Tage. Die Menge der verzehrten und vom Körper abgegebenen Stoffe ohne Berücksichtigung des Verlustes an Spannkraft durch Harn und Kot bringt folgende Tabelle zum Ausdruck.

Nahrungsstoffe	Im Tag verbrauchte Gramm	1 g lieferte Verbrennungswärme in kalorien	Kalor. pro Tag
N-haltige Restsubstanz	5,56	5899	32,76
Laktoseanhydrid	43,02	3951	169,97
Milchfett	16,7	9247	154,42
Körperfett	2,4	9500	22,80
			<u>379,95</u>

Dass 1,2 gr Körperfett zersetzt wurden, lässt sich aus der Kohlenstoffbilanz folgendermassen berechnen. Zur Ausscheidung gelangten mit der Respiration 30,93, im Harn 0,65, im Kot 1,91, also in Summa 33,49. Da für die Zersetzung des stickstoffhaltigen Restes 2,66 in Abzug zu bringen sind, bleiben für Fett- und Kohlehydrat 30,83. Da im Mittel 43,02 Milchzucker aufgenommen wurden, entfallen auf diesen 18,11 Kohlenstoff, auf 1,67 g Milchfett 11,8 g C, also in Summa 29,92. Also hat der Körper vom eigenen Bestande 0,91 C entsprechend 1,2 g Körperfett abgegeben. Durch eine von Rubner und Heubner angebrachte Korrektur erhöht sich dieser Wert auf 1,84 C resp. 2,4 Fett.

Die Abfallstoffe repräsentierten bei diesem Versuch folgende Energiewerte.

Abfallstoffe.

Substanz	Trockensubstanz	Verbrennungswärme in Kal.	Kal. pro Tag
Harn	2,51	2930	7,51
Koth	3,78	57,82	21,66
			<hr/> 88,17

somit betrug der Kraftwechsel für einen Tag 379,95

$$\begin{array}{r} - 28,17 \\ \hline 351,78 \end{array}$$

Für 1 kg in 24 Stunden 70,14 } Verlust an Wärme, da mechan. Arbeit
 „ 1 „ „ 1 „ 2,93 } auszuschliessen war.

Da die Oberfläche des Kindes sich auf 3500 qm belief, treffen auf 1 qm Oberfläche 1006 Kalorien.

Aus der Berechnung der Wasserbilanz ergibt sich, dass das Kind prozentuell weniger Wärme durch Verdampfung abgibt, als der Erwachsene. Der Säugling schied pro kg in 24 Stunden 38,2 g Wasserdampf aus. Da 1 g Wasser 600 Kalorien beim Verdunsten bildet, beträgt die Gesamtzahl 22,92 Kalorien, d. h. beim Säugling entfallen von 70 Kalorien 22,9 auf die Wasserverdampfung, das sind 32,7 %, und 67,3 auf die anderen Komponenten. Ein Erwachsener von 59 kg liefert 82,7 Kalorien pro Stunde = 33,6 Kalorien pro kg in 24 Stunden und verliert 21,91 g Wasser = 13,15 Kalorien = 39,1 % der Gesamtwärme. Dieses Verhalten stimmt zu der von Rubner ermittelten Tatsache, dass die Entwärmungsverhältnisse bei den kleinen Organismen am günstigsten sind; je kleiner der Organismus, desto mehr Wärme verliert er relativ durch Leitung und Strahlung.

Mit 608 g Milch war das Stickstoffgleichgewicht in diesem Falle ermöglicht (der Organismus des Kindes verlor etwas Fett und setzte etwas Eiweiss an). Die Resultate der in vorstehenden Tabellen ausgeführten Berechnungen lassen sich daher kontrollieren, wenn man die mit der Milch zugeführte Energiemenge den Ausgaben gegenüberstellt.

Bilanz nach der Nahrungsaufnahme.

	Trockensubstanz für 8 Tage	1 g liefert Kal.	Summe der Kal.
Milch	554,23	5,388	2986
Harn	20,11	2,930	58,91
Kot	30,24	5,732	173,34

Kalorienzufuhr für 8 Tage	2986,0
ab für Harn und Kot	233,2
	<hr/>
bleiben	2752,8
oder pro Tag	344,1

Diese Zahl, die rechnerisch unabhängig ist von der Untersuchung des Stoffwechsels, ist um 0,29 % kleiner als die sich aus der Stoffwechselbilanz ergebende von 351,78. Die 600 g Milch waren für das Kind ungefähr eine Erhaltungsdiät (entsprechend einem Energiequotienten von ungefähr 70 Kalorien); soll das Kind wachsen, so muss die Kalorienzufuhr eine grössere sein. Es genüge der Hinweis auf die Aufzeichnungen im ersten Teile dieses Aufsatzes, zu denen dieser Stoffwechselversuch das entsprechende Relief bildet.

Dieser Versuch ermöglicht ferner, Anschauungen über den physiologischen Nutzeffekt der Frauenmilch zu gewinnen, d. h. er gibt Aufschluss, wie die Muttermilch verwertet wurde, wieviel Spannkraft bei dieser Ernährungsweise verloren geht. Das Postulat für die Berechnung des physiologischen Nutzeffektes ist das Stickstoffgleichgewicht der Versuchsperson. „Zur Berechnung müssen von der Summe der zugeführten Kalorien in Abzug gebracht werden die im Kot zum Vorschein kommenden Wärmeeinheiten und die Menge von Spannkraften, welche verloren geht, wenn sämtliches im Nahrungsmittel enthaltene Eiweiss zersetzt wird und den spezifischen Harn bildet.“ Da der Säugling 0,26 g N ansetzte und sich aus der Berechnung des Stoffwechsels ergibt, dass für 1 g N im Harn soviel an verbrennlichen Stoffen ausgeschieden wird, als 7,51 Kalorien entspricht, haben wir dem bereits festgestellten durch den Harn erfolgenden Verlust an Spannkraft noch $0,26 \times 7,51 = 18,8$ Kalorien hinzuzählen.

Der physiologische Nutzeffekt der Frauenmilch beträgt daher:

Aufnahme	554 g (trocken)	= 2986 Kal.
ab für Harn	$8,91 \times 18,8$	= 77,76
ab für Kot		= 173,33
Nutzeffekt von	554 g	= 2735 Kal.
oder für 100 g trockene Milch		= 493,5
für 100 T. Muttermilch (11,5 Trockensubst.)		= 56,75 bei Frau I.

Wenn man nach Rubner den physiologischen Nutzeffekt unter der Annahme berechnet, dass 1 g Eiweiss 4,4, 1 g Fett 9,2, 1 g Milchzucker 3,9 Kalorien liefern und 5,4 % der aufgenommenen Substanz durch den Kot verloren gehen, so würde derselbe im vorliegenden Fall 55 Kalorien betragen, eine Zahl, die mit der direkt ermittelten von 56,7 recht nahe übereinstimmt.

Rubner und Heubner haben noch an einem anderen Brustkinde den Gesamtstoffwechsel untersucht. Dasselbe war ein zweitgeborenes

Ammenkind mit einem Geburtsgewicht von 4,06 kg. Das Gewicht des Kindes betrug

am Ende der	4. Woche	4180
" "	8. "	5070
" "	12. "	6340
" "	16. "	7510
" "	20. "	8640
" "	24. "	10140
" "	28. "	11090
" "	32. "	18860.

Die Nahrung bestand während des ersten Jahres fast nur aus Muttermilch (von der 3. Woche an wurde Mehlsuppe, von der 5. Buttermilch zugegeben). Der Energiequotient betrug bis zum Ende des 3. Monats 100 Kalorien, stieg in manchen Tagen auf 105—106, sank im 4. Monat auf 90, im 5. auf 80 und später auf 70. Das Volumen der zugeführten Nahrung betrug in den ersten Wochen 600, stieg allmählich bis auf 1 Liter in der 12. Woche des Lebens und hob sich erst Ende des Monats über diesen Betrag auf 1200. Bei Beginn des Versuches war das Kind 5½ Monate alt.

Die Bilanz des Kraftwechsels erhellt aus folgender Tabelle:

Milch trocken aufgenommen	1 g liefert Kal.	Kal. aus Milch a	dazu für verbrauchten Körperfett b	Summe a u. b	N-Ansatz in g	Wärmewert des Ansatzes	Harn-N	1 N im Harn gibt	Summe der Kal. im Harn d	Kottrockensubstanz	1 g Kot liefert Kal.	Summe der Kal. im Kot e	Summe c, d und e
128,3	5,371	689,1	25,9	715,1	0,46	17,38	1,13	11,19	12,63	5,39	4,575	29,6	54,61

Der Kraftwechsel dieses Kindes ist deswegen leicht zu berechnen, weil dasselbe die täglich getrunkene Muttermilchmenge aufbrauchte und dazu noch 2,1 g Kohlenstoff vom Körper (den man als Glykogen- oder Fettkohlenstoff in Rechnung ziehen kann). Die Energiezufuhr ist demnach gleich dem Kalorienwert der Milch + dem Brennwert der 2,1 g Kohlenstoff. Von diesen Einnahmen sind in Abzug zu bringen: der Wert für das zum Wachstum verbrauchte Eiweiss und der für die durch Darm und Blase entleerten Abfallsprodukte.

Der Kraftwechsel wird demnach berechnet aus der Differenz zwischen den Kalorien der verzehrten Milch + Körperfett resp. Glykogens = 715,1 und den

Ausgaben im Harn und Kot + der Korrektur für den Eiweissansatz 54,6

ist demnach gleich 660,5.

Da das Körpergewicht 9,7 kg betrug, entfallen auf 1 kg in

24 Stunden	67,60 Kal.
Auf 1 qm Oberfläche	1219 Kal.

Der Kraftwechsel des dem ersten Versuch unterworfenen Brust-

kindes betrug auf 1 qm Oberfläche	1006 Kal.
---	-----------

Da die Ungleichheiten der Grösse des Kindes bei dieser Art der Berechnung beseitigt sind, ist ein direkter Vergleich erlaubt und der Schluss gestattet, dass das Plus des Kraftwechsels durch die grössere Lebhaftigkeit des 10 Kilo schweren Brustkindes bedingt war (es schrie und turnte ein gut Teil der Wachzeit).

Dieser Anteil belief sich demnach im Tagesdurchschnitt auf 21 %.

Der Nutzeffekt der Muttermilch betrug 34 %; dieses Kind hat demnach aus seiner Nahrung um 2,4 % mehr Energie gewonnen als das zuerst untersuchte.

In einem dritten Versuch untersuchten Rubner und Heubner den Gesamtstoffwechsel eines künstlich genährten Säuglings.

Derselbe war 7½ Monate alt, hatte ein Geburtsgewicht von 3500 g und war bis zum Alter von 3½ Monaten an der Brust. Von der Mitte des 4. Monats bekam er nach einer kurzen Pause von allaitement mixte 1 Liter unverdünnter Milch und 35 g Zucker. Zu Beginn des Versuches, der 7 Tage dauerte, wog das Kind 7570 g. Es entwickelte sich späterhin ziemlich ungestört.

In 6 Tagen nahm es auf 657,6 g trockene Milch (1 g ergab in der Bombe den Brennwert von 5635 kal.) und Milchzucker mit einem Brennwert von 695 Kal.

Demnach betrug die Gesamtsumme der aufgenommenen

Kalorien	4412,4	
	pro die	735,5
davon gingen ab durch Harn	21,27	} 52,67
„ „ „ „ Kot	31,40	
blieben für den Körper verfügbar	682,8	

Diese Zahl setzt sich zusammen aus den Kalorien für die Wärme-
produktion und für den Stoffansatz (0,733 g N und 5,22 g K. pro die).

Rubner berechnete seinerzeit für 0,733 N-ansatz 25,42 Kal.

„ 5,22 g C. (Fett) 64,2.

Der Umsatz des Kindes betrug daher 593,2 Kal. pro die.

Es hat 12,2 % der Bruttoeinfuhr der Spannkraft als Eiweiss und Fett zurückgehalten.

Bilanz: Bruttoeinfuhr an Spannkraft	96,17 Kal.
Wärmebildung	77,65 „
Ansatz	11,72 „

Die Berechnung der Wasserbilanz lehrte, dass dieses künstlich genährte Kind 34,3 % der gesamten Wärmeabgabe als Verdampfungswärme ausschied.

Der vierte Versuch Rubners und Heubners wurde an einem atrophischen Säugling einestails bei Ernährung mit Kuhmilch anderenteils bei Ernährung mit Kindermehl vorgenommen.

Das Kind hatte eine akute Magendarmerkrankung durchgemacht und wurde ungefähr $1\frac{1}{4}$ Monat nach dem Ablauf dieser dem Versuch unterworfen. Es wog zu Beginn desselben 2935 g. Es trank in 24 Stunden ungefähr 950 g verdünnter gezuckerter Milch. Dieser Ernährungsperiode folgte nach 5 Tagen eine solche, in der das Kind eine Abkochung von Kindermehl (50 g auf 1 Liter Wasser) erhielt.

In den dem Versuch folgenden Monaten hatte das Kind oft ein durch akute Krankheiten gestörtes Befinden. Das Verhalten des Kraftwechsels war folgendes:

In der Periode der Kuhmilchernährung nahm das Kind in 4 Tagen 323,9 g Trockensubstanz auf (1 g trockene Milch = 4705 Kal.).

Die Gesamtmenge der zugeführten Spannungsenergie war also 1523,9 Kal.
pro die 381

Verbrennungswärme des Harns pro die 4,24

„ „ Kotes 37,3

Bilanz der Kuhmilchperiode: Zufuhr an Spannkraft 381

ab für Harn 4,24 }
ab für Kot 37,3 } 41,5

Als nutzbare Spannkraft verbleiben 339,5 Kal.

Der tägliche Ansatz von 0,928 g N und 3,07 g Fett entspricht 69,32 „

Nach Abzug dieses beträgt die Wärmebildung 270,20 „ p. d.

Bilanz der Kindermehlperiode: 1 g Kindermehl = 4173 kal.

142,2 g (in 3 Tagen verzehrt) liefern 593,4 Kal. oder 197,8 Kal. p. d.

Verbrennungswärme des Harns 6,11 „

„ „ Kotes 31,18 „

Von seinem Körperbestand gab das Kind ab 0,397 N und 7,43 g Fett = 103,4 Kal

Es verbleiben demnach 263,9 „

Die Bestimmung des physiologischen Nutzeffektes, der ja, von der Ausnutzung im Magendarmkanal abhängig, in jedem einzelnen Falle bestimmt werden muss, führte bei den künstlich genährten Kindern zu folgenden Resultaten.

Unter der Voraussetzung, dass der Milchzucker keine nennenswerten Veränderungen der Darmausscheidung hervorruft und die Zusammensetzung des Harns nicht ändert, wird der physiologische Nutzeffekt beim normalen Kuhmilchkind aus folgenden Zahlen berechnet:

Spannkraft der Milch 619,6

Verlust durch den Harn (bei N-Gleichgewicht) 26,3 }
Verlust durch den Kot 31,4 } 57,7

Demnach hat dieses Kind bei Kuhmilchernährung 90,7% der Spannkraft verwertet, 9,3% verloren, also ebenso günstige Verhältnisse dargeboten wie das Brustkind.

Das atrophische Kind hingegen hat nur 87,1% der Spannkraft verwertet, also 12,9 verloren.

Die ungünstige Lage, in der sich das atrophische Kind im Vergleich mit dem Normalkind befand, wird noch manifester, wenn wir bei letzterem den Milhzucker in Rechnung ziehen.

Ausser den Fundamentalversuchen Rubners und Heubners liegen noch Versuche von Cronheim und Müller wie von Tangl vor, die uns über die Einzelheiten des Kraftwechsels orientieren, jedoch insofern unvollständig sind, als diese Autoren den respiratorischen Stoffwechsel nicht berücksichtigten. (Tangl nennt die auf die Gewichtseinheit bezogene Energie den spezifisch-physiologischen Nutzeffekt). Da diese Versuche die von Rubner und Heubner mitgeteilten Resultate nicht erweitern, genügt die Erwähnung der Autoren.

Ich beschränke mich in diesem Abschnitt auf die einfache Mitteilung der Versuche und möchte mich kritischer Bemerkungen enthalten. Um allgemeine Gesichtspunkte abzuleiten, genügt die Zahl noch nicht. Den Wert der Untersuchungen mindert dieser Umstand keineswegs. Sie bilden die Bausteine, aus denen das Verständnis des Werdeprozesses des Menschen gewonnen wird. Dass das Terrain nur Schritt für Schritt erobert werden kann, bedingt die Fülle der Arbeit, die zu jedem einzelnen Versuch notwendig ist.

IV. Schluss.

Die in den vorstehenden Ausführungen enthaltene Kritik enthebt mich wohl der Notwendigkeit, die Berechtigung der energetischen Betrachtungsweise der Säuglingsernährung und des Säuglingsstoffwechsels zu betonen. Die Gegnerschaft, die ihr von mancher Seite erwachsen ist, ist um so schwerer zu verstehen, als es wohl kein Gebiet der Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels gibt, das die energetische Betrachtungsweise noch nicht erobert hat. Und nicht nur in theoretischer Hinsicht hat sich dieses Faktum gelohnt. Unschätzbar sind die Vorteile, die die Praxis aus ihr gezogen hat. Wer allerdings, wie dies geschah, von einer kalorimetrischen Partei im Gegensatz zu einer chemischen spricht, verkennet die Ziele derjenigen, die das Energieproblem der Säuglingsernährung fördern. Es gibt keine chemische respektive kalorimetrische Partei, es gibt nur eine chemische respektive kalorimetrische Betrachtungsweise des Problems der natürlichen und künstlichen Ernährung; und eine ergänzt die andere. Rubner selbst, der Schöpfer der Kalorimetrie, tritt für diese Auffassung mit den Worten ein:

„Manche sind der Meinung, in der energetischen Auffassung etwas zu finden, was dem wahren Verständnis der inneren Zersetzung in den Zellen und der vielleicht komplizierten chemischen Vorgänge vorgreift. Dies ist eine völlig falsche Auffassung. Bis wir den inneren Zellmechanismus zu erklären imstande sind, wird es noch sehr lange dauern; die physiologische Chemie, der diese vornehme Aufgabe zufällt, wird sie auch lösen“.

Autoren-Register.

Diejenigen Autornamen, die im Text (nicht in den Literaturangaben) vorkommen, sind durch halbfette Zahlen kenntlich gemacht.

A.

Abderhalden 185, **225**, 778.
 Abel 140, 142.
 Abele 481, 488.
 Abelous 314, 317, 400.
 Abelsdrff 566, **678**.
 Achard 185, **246**, 247.
 Ackerknecht 519.
 Acqua 685, 757.
 Adam 764, 795.
 Adamuek **561**, 566, 582, **643**,
 647, **649**, **650**, **651**, **652**, **653**.
 Addario 566, **608**.
 Adelheim 185, 283.
 Adler 185, **243**.
 Aducco 185, **254**.
 Ahlfeld 851, **866**.
 Ainser 481.
 Albanese 185, **297**, **298**, 764,
 771.
 Albertoni 185, **212**, **220**, 314,
 317, **390**, **401**.
 Albini 310.
 Alcock 24, 25, **35**, **36**, 44, **61**,
 62.
 d'Alembert 519.
 Alexander 185.
 Alexander, G. 521, **555**, **556**.
 Allaine 185, **256**.
 Allard **439**.
 Allen 25, 70, 71.
 Altberg 424, **445**.
 Altenburg 186, **211**.
 Altmann, R. 88, **100**, **101**, **102**,
 104, 114, 121, 131.
 Ammon **545**.

v. Ammon 566, **658**.
 Anderson 307.
 Andral 381.
 Andreasch 197.
 Andrik 186, **226**.
 Angelozzi 319.
 Angelucci **433**, 566, **621**, **622**,
 650, **652**, **653**.
 Angier 521, 553, **554**.
 Angiolani 186, **210**, **211**.
 Angström 423, **434**, **436**, **468**.
 Ansiaux 310, **370**, **379**.
 Apathy 816.
 Araki 186, **216**.
 Archangelsky 186.
 Aristoteles 307, **325**.
 Arloing **173**, 320, **375**, **414**.
 Arnold **421**, 566, **605**, **664**,
 669.
 Arnschink 186, **213**, **214**.
 Arrer 558.
 d'Arsonval 138, 138, 164, **166**,
 167, 173.
 Arthus 307, 310, 312, 313, 314,
 319, 320, 321, **348**, **349**, **350**,
 351, **352**, **353**, **354**, **355**, **356**,
 363, **365**, **366**, **369**, **375**, **376**,
 383, **384**, **387**, **389**, **391**, **393**,
 397, 415, 417.
 Asayama 566, **605**, **606**, **639**,
 640.
 Asher 566, **653**.
 Assfalg 186, **247**.
 Athanasiu 314, 319, **392**, **394**,
 397, **399**.
 Atwater 428, **463**.

Aub 553.
 Aubert 521, **529**, **536**, **542**, **543**,
 547, **549**, **555**, **561**.
 Auerbach **426**, **471**, **476**.
 Autenrieth 186, **217**, **242**, **292**,
 294.
 Axenfeld 88, **101**, **185**, **546**,
 566.

B.

Baas 24, 50, 186, **257**, **258**.
 Babák 800.
 Bach 566, **625**.
 Badal 521, **549**, **552**.
 Badel 193, **230**.
 Baeyer 24, 50, 814.
 Baginsky **554**.
 Baginsky, A. 2, 11.
 Baglioni, S. 799, 800, **823**,
 824, **837**.
 Bain 519.
 Bakhoven 186, **217**.
 Bakhuis-Roozeboom 423.
 Balbiani 756.
 Baldwin 521, **551**.
 Balfour 3, 685, **705**, **733**.
 Ballner 140, **146**.
 Bang 167, 174, 176.
 Barabaschew 566, **678**.
 Bárány 521, **555**, **556**.
 Barcraft 88.
 Barjon 197, **246**.
 Barker, L. F. 799, **816**.
 Barratt 26, 79.
 Bartels 519.

- Barth 186, 217.
 Barth, R. 685, 724, 744.
 Barthe 186, 230.
 Barthel 140, 144.
 Le Bas 316, 398.
 Basch, S. v. 761.
 Bass 186, 249.
 Batalin 685, 705, 710, 719.
 Batelli 319.
 Battistini 24, 49.
 Bauer 281, 566, 620.
 Baum, W. 529, 545.
 Baumann, E. 186, 190, 207, 223, 224, 226, 230, 233, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 245, 247, 249, 250, 251, 253, 255, 256, 257, 258, 259, 261, 277, 280, 281, 305.
 Baumgarten 562.
 Baumstark 24, 30.
 Bayliss 128, 786.
 Bayon 322, 417.
 Bazin 138, 138.
 Beaunis 798.
 Beck 851, 864, 866, 873, 878.
 Beck, M. 167, 173, 182.
 Becker, E. 566.
 Becker, H. 187.
 Becquerel 381.
 Beer 566, 590.
 Beer, Th. 799.
 Beevor 798.
 Behn 451.
 Bell 797, 801.
 Bellarminoff 566, 585, 607, 608, 647, 650, 653, 662, 663.
 Belli 140, 143.
 Benedict, S. R. 764, 776, 777.
 Bendix 187, 270.
 Bennett 686, 723.
 Benoit 573, 601, 606.
 Bensc, A. 1, 8, 9, 10.
 Bensley 88, 109.
 Bentzen 566, 585, 605, 635.
 Berg 187, 291, 309, 340.
 Bergell 185, 187, 216, 225, 235.
 v. Bergen 88.
 Berggrün 322.
 v. Bergmann 566, 638, 648.
 Bergmann 187, 238.
 Berkeley 519.
 Bermann 88.
 Bernard, Cl. 88, 182, 187, 250, 382, 566, 652.
 Bernheim-Karrer 313.
 Bernstein 25, 56.
 Bernstein, J. 531, 533, 539.
 Bert 686, 701.
 Bertagnini 187, 218, 234, 256, 259.
 Berthold 521, 528, 531, 538, 539, 541, 542.
 Berthoud 273.
 Bertolus 481, 501.
 Berton 167, 182.
 Berzelius 307, 327.
 Bethe, A. 764, 781, 799, 800, 810, 814, 816.
 Bettmann 554.
 Beuthner 851, 866.
 Beyer 88, 106.
 Bialobrzewski 187, 261.
 Bickel, A. 798, 799, 800, 806, 814.
 Bidder 187, 290.
 Bie 167, 173, 175, 176, 177, 178.
 Biedermann, W. 88, 103, 104, 105, 114, 116, 118, 186, 799, 800.
 Biedert 851, 866, 878, 879.
 Bielschowsky 523, 539, 559, 562.
 Bieringer 851, 880.
 van Biervliet 550.
 Bietti 88.
 Bihler 548.
 Billard 314, 317, 400.
 Billings 173.
 Billon 323.
 Biltris, 451.
 Binet 550.
 Binnendijk 187, 242.
 Binz, C. 187, 210, 212, 264.
 Birk 309, 338, 339.
 Birnbacher 567, 611, 632, 637, 639.
 Bischoff, E. 2, 10.
 Bischoff, Th. L. W. 307.
 Bizzozero 88, 322, 420.
 Blachstein 314.
 Blaxall 139, 141.
 Blobel 317.
 Blum, F. 187, 219, 245.
 Blum, L. 307.
 Blumenbach 187, 326.
 Blumenreich 301.
 Blunt 167, 172, 173.
 Bocchi 187, 264.
 Bock 317, 404, 780.
 Bockendahl 88, 106.
 Bodländer 187, 212.
 Bodong 317, 404, 405.
 Boehm, J. 686, 733.
 Boehm, R. 250, 251, 270, 280.
 Boerhaave 325.
 Boerne 554.
 Börnstein 466.
 Boggs 319, 402, 412, 414, 415.
 Bogomoletz 88, 113, 129.
 Bohland 187, 218.
 Boho, J. 325.
 Bohr 321, 381, 481, 487, 490, 500, 507, 510, 511, 512, 513.
 Boirivant 686, 747, 748.
 du Bois 89.
 Du Bois-Reymond 449, 472, 474, 475, 477.
 du Bois-Reymond, P. 522, 542.
 du Bois-Reymond, R. 799, 806, 832.
 Bojanus 309, 334.
 Boll 432.
 v. Boltensstern 319, 413.
 Boltzmann 423, 430, 439, 471.
 Bonanni, A. 1, 4, 187, 270, 271.
 Bondzynski 187, 236, 257, 258, 297, 298.
 Bongers 187, 221.
 Bonhoff 140, 144.
 Bonne 313.
 Bonnet 89.
 Bonnier 424, 444, 450, 521, 554, 800.
 Bordet 313, 317, 348, 369, 373, 374, 389, 395, 408, 409, 410, 419.
 Boruttan 26, 62, 764.
 Borzi 686, 701.
 Bosanquet 439.
 Bosc 314, 317, 405.
 Bossalino 573.
 Botazzi 321, 418, 800.
 Botkin 314.
 Bouchard 567.
 Boucheron 567, 591.
 Bouin 121.
 Bouma 187, 294.
 Bourdon 521, 537, 538, 539.

- 542, 547, 550, 551, 552, 555,
 559, 560.
 Bourget 187, 256, 257.
 Boutmy 200, 240, 245, 262.
 Bowditch 25, 56, 798, 802,
 807.
 Braeunig 764, 787.
 Brahm 188, 279, 300.
 Brainard 317, 406.
 Braitmaier 89, 109, 127.
 Brand, J. 1, 4, 7, 12.
 Brandenburg, E. 764.
 Brandenburg, K. 764, 774, 793.
 Brat 319, 414, 415.
 Braun 764.
 Braus 89.
 Brenneisen 250.
 Brentano 550.
 Breuer 521, 553, 556, 797,
 801.
 Brieger 188, 300.
 Brion 18, 217.
 Brodie 24, 25, 31, 32, 33, 34,
 35, 36, 37, 38, 39, 49, 58,
 59, 61, 62, 319, 321, 361,
 402, 415.
 Brouardel 188, 256, 257.
 Brown-Séguard 332, 554.
 Bruce 314.
 Bruck 686, 748.
 Brücke, E. v. 89, 132, 307, 326,
 328, 329, 330, 332, 335, 347,
 519, 558.
 Brugsch 567, 606.
 Brunchorst 686, 722, 724, 729.
 v. Brunn 89, 188, 219.
 Brunner 188.
 Bruylants 188, 227.
 Bubnoff 798, 806.
 Buchanan 308, 327, 328, 329,
 330, 357.
 Buchheim 188, 215, 217, 269.
 Buchner 173.
 Buchwald 188, 277.
 Buck 521, 584.
 Bude 140, 145.
 Budgett 24, 25, 57.
 Budin 851, 866, 873, 875, 876,
 877, 878, 880.
 Bülow 188, 265.
 Bürker 322, 327, 378, 415,
 420.
 Bütschli 567, 659, 671.
 Bütschli, O. 686.
 Bullot 567, 660, 663.
 Bunge 188, 291.
 Burdach 326.
 Burckner 554.
 Burgerstein 686, 722, 724.
 De Burgh-Birch 1, 6.
 Burow 553.
 Busck 167, 168, 170, 172, 173,
 174, 177.
 Busse, W. 686, 747.
 Butt, J. M. 308, 325.
 Byasson 188, 287.

C.
 Cade 89.
 Cahn, A. 188, 239, 306, 567,
 617, 618.
 Cajal Ramon y 815.
 Calberla 567.
 Camerer 851, 853, 854, 856,
 865, 866, 867, 882, 883.
 Camponile 438.
 Camus 313, 314, 315, 317, 319,
 391, 398, 400, 401, 413.
 Carrier 89, 109, 137, 323.
 Carlson 764, 784, 785, 800, 816.
 Carnot 319, 413.
 Carrara 321.
 Carvallo 314, 319, 392, 394,
 397, 399.
 Castaigne 185, 246, 247.
 Castellant 113.
 Castellino 312, 318, 361.
 Catillon 213.
 Mc Caw 194, 276.
 Della Cella 188, 239.
 Certes 138, 138.
 Chabbas 567, 618, 645.
 Chailan 567.
 Chanoz 188, 258, 313, 321.
 Charpentier 439, 543.
 Charrin 138, 138, 164, 166,
 167, 173, 315, 319, 567.
 Chauveau 481, 482, 488, 498,
 499, 500, 501.
 Chelchowski 188, 256.
 Chevalier, J. 24, 26.
 Chievitz 89.
 Chittenden 24, 29.
 Chlopinsky 188, 279.
 Chmielewski 173.
 Chodin 534, 548.
 Chomse 204, 230.
 Christen 140, 145.
 Christiani 188.
 Christomanos 188, 287.
 Ciccone 433.
 Ciesielski 686, 723.
 Citron 188, 224.
 Clark 686, 757.
 Classen, A. 519, 521, 552, 562.
 Clausius 429.
 Cleghorn 25, 52, 54, 799.
 Clemens 190, 270, 271, 272.
 Clerc 315.
 Coccus 567, 658.
 Cohn, F. 164, 164, 686, 706.
 Cohn, M. 554.
 Cohn, Rud. 188, 193, 229, 253,
 254, 255, 265, 266, 282, 283,
 300.
 Cohn, Sally 188, 268.
 Cohnheim, J. 567, 645.
 Cohnheim, O. 567, 661.
 Cohnstein 567, 614, 615.
 Colegrove 547.
 Collins Treacher 567, 591.
 Collins, W. J. 567, 669.
 Combemale 188, 197, 230, 290.
 Conradi 319, 366, 402, 408,
 410, 416.
 Le Conte 553.
 Contejean 315, 317, 319, 381,
 390, 395, 396, 399, 405, 521,
 553.
 Copeland 686, 727.
 Coppola 189, 226, 254.
 Cordier 317.
 Coriat 25, 74.
 Corin 310, 321, 370, 379, 424,
 471.
 Cornelius 519, 521, 522, 553.
 Correns 531.
 Couvreur 317, 400.
 Cramer 140, 147, 152, 356.
 Cramer, H. 852, 856, 864, 881,
 882.
 Cramer, W. 24, 25, 28, 54, 63,
 74.
 Cremer, M. 46, 189, 206, 276.
 Croftan 25, 70.
 Cronheim 852, 890.
 Crzellitzer 533, 537.
 Cuignet 522, 561.
 Curci 189, 234, 295.
 Curtis 705.
 Cybulski 482, 488, 501, 502.

v. Cyon 521, 522, 554, 555,
556, 557.
Czapek 686, 720, 722, 723, 724,
725, 726, 729, 780, 781, 782,
783, 784, 749, 759.
Czermak 522, 543, 563, 567,
611, 632, 637, 639.
Czerny 852, 855, 856, 865, 866,
868, 878.

D.

Dana 25, 73.
Darmstaedter 189, 216.
Darwin, Ch. 686, 687, 695,
704, 705, 706, 707, 708, 709,
710, 711, 712, 718, 714, 716,
717, 718, 720, 721, 722, 723,
729, 739, 741, 743, 746, 748.
Darwin, Fr. 687, 724, 726, 729.
Dastich 528, 531, 538, 539,
541, 552.
Dastre 310, 312, 313, 315, 317,
319, 321, 322, 379, 380, 381,
382, 387, 388, 391, 393, 401,
402, 413, 414, 417, 420.
Deganello 572, 619.
Delage 522, 553, 554, 555.
Delboeuf 522, 533, 534, 550,
558.
Deleau 554.
Delezenne 314, 315, 316, 317,
318, 321, 361, 362, 365, 366,
386, 396, 397, 398, 399, 400,
401, 405.
Delmas 521, 553.
Demaria 567.
Demme 189, 309.
Demoor 799.
Deneke 764, 770.
Denis 310, 327, 328, 329, 334,
387, 388.
Denissenko 567.
Denys 310.
v. Derschau 687, 716, 758.
Descartes 797, 801.
Detlefsen 687, 721, 722, 724.
Deutschmann 310, 567, 592,
594, 603, 608, 617, 618, 624,
641, 642, 668, 669, 672, 673,
674, 678.
Deyeux 326.
Dickinson 314, 318, 404.
Dieudonné 139, 141, 167, 173,
178.

Dieulafoy 554.
Disse 89.
Dixon 25, 70.
Dobrowolsky 522, 538, 539,
540, 553.
Dogiel 482, 487, 488, 489, 490,
491, 492, 494, 501, 502, 567,
618.
v. Dolganoff 566.
Donaldson jun. 482, 493, 508.
Donath 25, 68, 69, 73, 74, 189,
202, 293, 300.
Donchin 189, 305.
Donders 519, 522, 538, 539,
540, 541, 549, 552, 553, 561,
568.
Dor 568.
Mc Dougall, R. 524, 559.
Downes 167, 172, 173.
Doyon 183, 258, 310, 313, 321,
380, 424, 568, 650.
Dragendorff 189, 276, 278, 279,
284, 289, 295.
Drasch 89, 115.
Dreser 189, 211, 568, 619.
Dreyer 167, 180, 181.
Dronke 189, 248.
Dubiquet 188, 230.
Dubois 471, 477.
Ducceschi 321, 322, 418, 419.
Duclaux 307, 374, 375, 385,
388.
Duhem 423, 427, 429, 456.
Dumas 303, 326, 377.
v. Dungern 568.
Dutrochet, H. 687, 700, 701.

E.

Eber 189, 219, 291.
Eberth 89, 123, 323.
v. Ebner 89, 103, 106, 107, 108.
Ebstein 89, 126, 127, 129, 132,
189, 227.
Eckhard 133.
Eckmann 189, 263.
Edelberg 309, 333, 339.
Edinger 89, 800.
Edkins 93, 127.
Edlefsen 189, 234, 235.
Edmunds 26, 54, 70, 80.
Edwards 705.
ver Eecke 89, 123.
Eggeling 89, 107.

Egger 424, 437.
Ehrenthal 568, 584, 596, 597,
629, 658, 668.
Ehrlich, P. 24, 47, 568, 583,
584, 591, 595, 596, 598, 602,
690, 692.
Eichwald 310, 332, 337.
Einthoven 522, 550.
Eisler 89.
Elfvig 687, 722, 748.
Eliassow 189, 292, 298.
Ellenberger 89, 90, 103, 126,
127, 130, 189, 261.
Ellermann 90, 115.
Ellinger 317, 368, 396, 399,
568, 632.
Ellram 189, 238.
Elving 484.
Embsen, G. 2, 12.
Embsen, H. 189, 262.
Emmert 522, 549.
v. Engelhardt 189, 233, 239.
Engelmann 90, 118, 167, 170,
171, 172, 432, 433, 765, 768,
790, 792, 793, 795.
Engelmann, Th. W. 687, 736.
Erb, W. 798, 802.
Erdmann, E. 189, 232.
Erdmann, H. 424.
Erlanger 765, 789, 791.
Ernst 687, 743.
Errera 687, 716.
Eschle 189, 248, 249.
v. Esmarch 140, 146.
Esterly 90, 118.
Eve 24, 25, 35, 55, 56, 61.
Ewald, Anton 90.
Ewald, C. A. 189, 190, 237.
Ewald, J. R. 554, 568, 660, 672,
676, 806, 837.
Ewald, W. 765, 791.
Ewart 687, 716, 735.
Exner, S. 798, 803, 804, 815,
826, 848.

F.

Fabry 423, 436.
Faggioli 199, 244.
Fajans 190, 258.
Falck 190, 241, 279.
Falcone 90.
Falk 310, 381.
Falkenheim 573.

- Falkson 190, 210.
 Fano 315, 316, 390, 391, 392,
 393, 397, 398, 399, 798, 800.
 Fatigati 173.
 Faust 190, 216, 292.
 Fechner 435, 473, 533, 548.
 Feer, E. 852, 856, 866, 867.
 Feibes 190, 275.
 Feilchenfeld, H. 522, 528, 533,
 537, 546, 554, 555, 556.
 Feldbausch 323.
 Feltz 190, 251, 256.
 Fenner 687, 706, 712.
 v. Fenyvesy 190, 301.
 Feokhistow 318, 406.
 Fermi 319, 387.
 Ferri 553.
 Fick, A. 313, 385, 482, 488,
 508, 510, 514, 515, 516, 522,
 542, 545, 568, 671.
 Ficker 161, 161, 162.
 Filehne 190, 304, 550, 551.
 Filippi 190, 219.
 Finkelstein 852, 866, 873, 874,
 877, 878, 880, 881.
 Finsen 173.
 Fiquet 316, 391.
 Firtsch 637, 724, 733.
 Fischer, A. 86, 90, 139, 140,
 152, 153, 155, 156, 158, 159,
 160, 206, 209, 210.
 Fischer, K. 190, 289.
 Fischer, R. 522, 523, 528, 531,
 533, 534, 537, 547, 548.
 Fitting, H. 687, 700, 702, 703,
 704, 714, 715, 716, 722, 726,
 728, 733, 759, 760, 761.
 Fleig 312.
 Fleischer 90, 101, 102, 119.
 Flemming 90.
 Floresco 312, 313, 315, 317,
 319, 321, 391, 393, 401, 402,
 413, 414.
 Flourens 554.
 Foà 319, 358.
 Förster 521, 549, 552.
 Förster, W. 190, 218.
 Fontana 318, 406.
 Fonzes-Diacon 190.
 Forster 139, 140, 140, 144.
 Foster, M. 799, 816.
 Fournioux 202, 245.
 Francesconi 190, 262.
 Francken 319, 339.
 Frank, B. 687, 688, 734, 735,
 755.
 Frank, M. 523, 530, 531, 532, 533.
 Frank, O. 482, 488.
 Frankenhäuser 90, 106.
 Franz 318, 404.
 Frederickse 310.
 Frédéricq 310, 311, 335, 338,
 376, 765, 788.
 French 25, 70.
 Frenzel 90, 114.
 Frerichs 1, 4, 207, 265, 266,
 268, 274, 290, 281.
 Frésals 203, 282.
 Frese 190, 216.
 Freudenreich 138, 138.
 Freund 312, 321, 347, 348, 351,
 362, 373.
 Freund, W. 190, 233, 352, 359.
 Freusberg, A. 797, 798, 802,
 803, 835, 841.
 Frey, Hugo 424, 438.
 Frey, M. v. 424, 458, 459, 460
 461, 462, 470, 474, 475, 477.
 Freytag 24.
 de Freytag 152, 153.
 Friedberger 167, 183.
 Friedenthal 164, 166.
 Friedenthal, H. 765, 780.
 Friedenwald 523, 553.
 Friedmann, E. 190, 236.
 Friend 319, 358, 359.
 Fröhde 292.
 Fröhlich 24, 26, 50, 62.
 Fröhlich, Alf. 799, 800, 811, 834.
 Fromm 190, 270, 271, 272.
 Fubini 190, 209, 318.
 Fuchs 568, 606, 611.
 Fuchs, H. 90.
 Fuchs-Wolfring 90.
 Fühner 190, 302.
 v. Fürth, O. 24, 30, 31, 32, 36.
 Fuld 307, 312, 313, 362, 366,
 368, 369, 370, 371, 373, 374,
 375, 376, 386, 394, 395, 399,
 404, 406, 408, 409.
 Fullerton 523.
 Funke, O. 523, 543.

G.
 Gad, J. 798, 809, 815.
 Gärtner, C. F. 688, 707, 739,
 741, 742.
 Gaffky 140, 145, 147.
 Gaglio 190, 216, 311.
 Gaidukow 167, 172.
 Galen 308, 326.
 Galeotti 90, 116, 123, 128.
 Galtier 140, 142.
 Gamgee 353, 359.
 Ganong 688, 743.
 Gardiner 688, 710, 711.
 Garnier 90, 121, 123.
 Gaskell 787, 789, 790, 795.
 Gatti 568, 625.
 Gaus 852, 861, 881.
 Gautier 308, 334.
 Gavarrat 381.
 Gawriloff 190, 305.
 Gebele 319, 414.
 Gebert 90.
 Geering 568.
 Gehrig 90.
 v. Gehuchten 87, 90, 315.
 Geislar 173.
 Gellé 554.
 Gençon 313, 317, 343, 369, 373,
 374, 389, 395, 406, 409, 410,
 419.
 Genzmer 523, 561.
 Gerassimoff 688, 757.
 Gergens 190, 224, 230.
 Gerlach 190, 219.
 v. Geuns 568, 666, 667.
 Ghedini 319.
 Giacosa 190, 191, 200, 233,
 234, 240, 245, 246, 250, 253,
 254, 259, 260.
 Gianelli 191, 219.
 Gianuzzi 90.
 Gibbs 423, 429.
 Gies 26, 28.
 Gifford 568, 593, 600, 606, 610,
 658.
 Ginzberg 191, 299.
 Gioffradi 191, 245.
 Giraudeau 554.
 Giunti 191, 216, 217.
 Glaessner, K. 2, 12, 90.
 Glasenap 191, 239.
 Glax 568, 614, 631.
 Gleditsch 195.
 Glénard 308.
 Gley 313, 314, 315, 316, 318,
 319, 321, 320, 391, 396, 398,
 399, 413, 414.
 Glinsky 90, 109.

- Globig 139, 140, 141, 145.
 Gmelin 90, 206, 290.
 Goblot 563.
 Goebel, K. 688, 705, 706, 710, 748, 751, 752, 755.
 Göthlin 772, 774.
 v. Götschel 309.
 Goldscheider, A. 799, 804, 816.
 Goldstein 191, 222.
 Golgi 90, 110.
 Golowin 568, 617.
 Goltz, F. 797, 798. 801, 802, 803, 811, 835, 841.
 Gordin 191, 284.
 Gordon 191, 224.
 v. Gorup-Besanez, E. F. 1, 4.
 Gosselin 568, 662.
 Gotch 25, 58, 81.
 Gotschlich 152, 158.
 Gottlieb 187, 297, 298.
 Gottstein 164, 166.
 Gottwald 568, 614.
 Gould 322.
 Graebe 191, 241, 254, 259, 260.
 v. Graefe 553, 554.
 Grandhomme 191, 238, 239.
 Grandis 316.
 Graser 568, 658.
 Grazi 424.
 Greeff 568, 589, 591, 598, 620.
 Green 311, 312, 314, 346, 347, 349, 350, 357, 388.
 Green-Windisch 90, 127.
 Greenwood 90, 108, 109, 126, 182, 183.
 Gregor, 191, 803, 852, 858, 859.
 Gréhan 191, 216, 482, 508, 512.
 Gressly 191, 244.
 Griebel 191, 268.
 Griesbach 323, 418.
 Griffith 568, 591.
 Grimaux 319, 408.
 Grisson 191, 274, 275, 277, 278.
 Grober 187.
 Groenholm 568, 586, 587, 609, 637, 645, 658.
 Grohmann 309, 340, 341.
 Grose 24, 48.
 Groszlik 191.
 Grosjean 316, 391, 394.
 Grosse, E. 765, 775, 776, 777.
 Groth 309, 340, 341, 343, 401, 402.
 Gruber 568, 569, 648, 656, 657, 664.
 Gruber, A. 688, 787, 756, 757.
 Grubert 309, 340.
 Grünbaum, O. 70, 78.
 Gründler 191, 210, 211.
 Gruenhagen 569, 570, 618, 621, 646, 648, 649, 650, 652.
 Grützner 89, 91, 109, 126, 127, 128, 129, 130, 132, 136, 137, 307.
 Gryns 423, 434.
 Gscheidlen 24, 49, 227.
 Gürber 323.
 Guillery 523, 534, 537, 547, 548.
 Mc Guire 772.
 Gulewitsch 25, 52.
 Gumprecht 25, 51, 78.
 Gurwitsch 85, 91.
 Gutmann 569, 604, 605, 657.
 Guttanberg v. 688, 718.
 Guttman 569, 672.
 Guttman, P. 191, 303.
 Györgyai 320.
- H.**
- Haas 140, 151.
 Haberlandt, G. 688, 699, 701, 705, 706, 707, 718, 727, 757, 758.
 Haehner 852, 866.
 Haffine 569, 625.
 Hagemann, O. 483, 508, 509, 511, 512, 518.
 Hales 484.
 Halford 318, 406.
 v. Haller, A. 308, 325, 569, 578, 582.
 Halliburton 23, 24, 25, 26, 29, 30, 35, 36, 37, 49, 52, 53, 54, 57, 58, 59, 61, 62, 68, 69, 70, 71, 72, 74, 75, 80, 313, 319, 320, 358, 359, 361, 365, 366, 368, 402, 403.
 d'Halluin 765.
 Hamburger, C. 509, 585, 590, 591, 592, 596, 599, 600, 601, 602, 603, 609, 627, 628, 637.
 Hamburger, E. 91.
 Hamburger, F. 852, 878.
 Hamburger, H. J. 569, 615, 619, 622, 630, 633, 640, 675, 676.
 Hammarsten 1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 91, 311, 312, 329, 330, 335, 336, 337, 338, 346, 351, 353, 354, 355, 356, 360, 361, 364, 365, 366, 368, 372, 376, 377, 382, 384, 385.
 Hammer, B. 424, 444.
 Hammerbacher 191, 240, 243.
 Hammerschlag 313, 339.
 Hankin 155.
 Hansen 138, 139.
 Hansgirg 688, 706, 707, 739.
 Hári 91.
 Harless 24, 46.
 Harmsen 309, 340.
 Harnack, E. 191, 210, 211, 263, 280, 281.
 Hart 688, 707.
 Hart 191, 288.
 Harvey 308, 326, 482, 484, 483.
 Hasebrock 321.
 Hasner 519, 523.
 Hastings 25, 73.
 Hata 194, 245.
 Hauptfleisch 688, 735, 757.
 Hauser 191, 207, 246, 302, 323.
 Haycraft 798, 811.
 Hayem 311, 321, 383, 386.
 Haykraft 313, 318, 323, 333, 348, 404, 424, 454, 467.
 Hebold 91, 106, 107.
 Heckel, E. 689, 707.
 Hédon 316, 396.
 Heffter 184, 191, 230, 250, 252, 261, 267, 283, 772.
 Hegelmaier 689, 743.
 Hegelmayer 548.
 Heidenhain, M. 91, 101, 102, 104, 105, 106, 107.
 Heidenhain, R. 24, 49, 85, 91, 97, 98, 99, 100, 101, 111, 113, 119, 120, 122, 123, 127, 321, 400, 798, 803.
 Heidenschild 309, 406.
 Heilbronner 550.
 Heine 557, 563, 569, 611.
 Heintz, W. 1, 7, 8.
 Heisrath 569, 604.
 Helbron 569.
 Held 91, 99, 100, 125, 126.
 Helm 423, 429, 430, 475, 477.
 Helmholtz 437, 518, 519, 523, 529, 530, 531, 532, 533, 534,

- 536, 537, 538, 539, 540, 541,
 542, 543, 545, 547, 551, 552,
 553, 557, 561, 562, 569, 590.
 Helmsing 192, 289.
 Hendy 826.
 Henle 569, 637.
 Henri 315.
 Henriques, V. 481, 499, 500,
 507, 510, 512, 513.
 Hensel 192, 248.
 Hensen 444.
 Henseval 91.
 Hepp 188, 239.
 Hering, E. 91, 465, 482, 485,
 486, 518, 519, 520, 521, 523,
 529, 530, 532, 533, 536, 538,
 539, 540, 541, 542, 543, 547,
 548, 549, 551, 552, 553, 557,
 558, 559, 560, 561, 562, 565,
 797, 798, 799, 801, 807, 848.
 Hering, F. 689, 754, 755.
 Hering, G. 689, 752, 755, 756.
 Hering, H. E. 765, 769, 770,
 775, 780, 782, 783, 788, 789,
 790, 791, 794, 795, 796, 798,
 799, 801, 805, 833, 839.
 Hermann, L. 24, 38, 482, 486.
 Herrendörfer 91.
 Herrick 800, 824.
 Hertel 192, 211, 244, 569, 650.
 Herter 186, 233, 235, 238, 239,
 240, 243, 245, 247, 249, 250,
 251, 256, 257, 258, 259, 261,
 277, 280, 281, 305.
 Herter, C. A. 24, 47, 192, 247.
 Herzog 569, 594.
 Hess 569, 570, 601, 673, 678.
 Heubach 192, 224.
 Heubel 570, 664, 672, 769.
 Heubner O. 852, 853, 854, 859,
 860, 861, 862, 864, 865, 866,
 867, 868, 870, 872, 873, 877,
 878, 879, 881, 882, 883, 884,
 886, 888, 889, 890.
 Heubner W. 311, 885.
 Hewlett 24, 33, 36, 313, 363,
 394.
 Hewson 308, 325, 326, 338.
 Heyl 309, 340.
 Heymans 192, 229, 551.
 Heynsius 311, 377.
 Higier 548.
 St. Hilaire 91, 111, 116, 133.
 Hilbert 198, 239, 241, 570.
 Hildebrand, F. 689, 739, 740,
 741, 752.
 Hildebrandt, H. 190, 192, 217,
 234, 237, 241, 245, 246, 251,
 254, 259, 267, 271, 272, 273,
 299.
 Hilger 193.
 Hill 24, 47, 570, 622, 638.
 Hillebrand, F. 523, 528, 530,
 531, 532, 533, 539, 547, 558.
 Hinsberg 192, 244, 245.
 v. Hippel, A. 570, 646, 649,
 650, 652.
 v. Hippel, E. 570, 663.
 Hippokrates 308, 325.
 Hirschberg 570, 651.
 v. Hirschhausen 192, 291.
 His 570, 657, 659.
 His, W. 192, 300.
 His, W. jun. 765, 787, 788,
 789, 791.
 Hitzig 523, 554, 556, 561.
 Hlava 323.
 Hock 553.
 Höber 91, 434, 471.
 Höfler 547.
 Högyes 192, 211, 305, 554.
 Hoeltzke 570, 646, 653.
 v. Hoesslin, H. 482, 512, 514,
 515, 516.
 v. d. Hoeve 570.
 Hofbauer 799.
 Hofer 689, 757.
 Hoff, J. 765.
 van t'Hoff 423, 431.
 Hofmann, F. 852, 859.
 Hofmann, F. B. 523, 539, 559,
 562, 765, 768, 781, 782, 791.
 Hoffmann 309, 340.
 Hoffmann, F. 325.
 Hoffmann, Hermann 91.
 Hoffmann, P. 192, 303.
 Hofmeister, F. 192, 305, 570, 671.
 Hofmeister, V. 89, 90, 108, 126,
 127, 130, 139, 261.
 Hofmeister, W. 689, 739, 740,
 741, 742.
 Holmgren, E. 91.
 Holtz 523, 534, 548, 551.
 Holzmann 311.
 Home, Ev. 303, 326.
 Hoorweg, J. L. 424, 449, 462,
 471, 472, 474, 476, 477, 482,
 514, 515, 516.
 Hoppe-Seyler, F. 1, 4, 17, 570,
 669.
 Hoppe-Seyler, G. 192, 255, 303.
 Horne 312.
 Horvath 138, 139.
 Hosch 570, 664.
 Hotter 192, 254.
 Houdé 192, 290.
 Howell 24, 25, 26, 35, 57, 61,
 80, 482, 493, 508, 775.
 Huber 26, 80, 814, 837, 391,
 415.
 Huber, A. 192, 233.
 Hueck, A. 553, 554.
 Hueck, W. 766, 775.
 Hürthle 482, 487.
 Hüttenheim 482, 487.
 Huie 689, 711.
 Huiskamp 311, 313, 314, 361,
 372, 385.
 Humblet 766, 787, 789.
 Humnicki 193, 258.
 Hunt 25, 53.
 Hunter, J. 308, 325, 326, 553.
 Hunter, G. W. jr. 766, 785.
 Hupfer 193, 218.
 Husemann, A. & Th. 193, 224,
 284, 292.
 Hutchinson 322.
 Hyde, J. 91, 114.
 Hyde, L. 800.
 Hyslop 563.

 I.
 Ignatowski 193, 225.
 Illing 91.
 Imbert 193, 230.
 Impens 194, 218, 219, 220.
 Ingbert 800, 840.
 Ipsen 194, 295, 296.
 Ischreyt 570.
 Iwanoff 424, 433.

 J.
 Jaarsveld 193.
 Jacob 806.
 Jacobj, C. 193, 290.
 Jacobsen 193, 224, 252, 254.
 Jacobsen, O. 2, 10.
 Jacobson 503.
 Jacobson, J. 193, 220.
 Jacobowitsch, W. 2, 11.

v. Jaeger 570, 667.
 Jaffé 193. 224, 236, 237, 238,
 239, 241, 253, 262, 263, 266,
 282, 283, 304, 305.
 Jakabházy 193, 290.
 Jakobsohn 167, 179.
 Jakoby 311, 379, 380, 387.
 Jakowicky 309, 333, 339.
 v. Jaksch 193, 242, 301.
 James 523, 554.
 Janin 570, 608, 641, 657.
 Jankan, L. 1, 5.
 Janowski 173.
 Jansen 167, 177, 554.
 Japelli 321.
 Jaques 193.
 Jarotzky 91, 137.
 Jastrow 538, 547.
 Javal 553.
 Jaworski 200, 244.
 Jendrassik 798, 802.
 Jenkins 800, 816.
 Jensen, P. 482, 482, 500, 503,
 766, 779, 780.
 Jesner 569, 570, 618, 621, 644,
 651.
 Jodlbauer 167, 181, 182.
 Johannessen 852, 865.
 Johannson 194, 288.
 Johnston 799.
 Jolles 194, 303, 304.
 Jolyet 321.
 Jones 570, 668.
 de Jonge 194, 247.
 Jordan 194, 225.
 Joseph, C. 194, 209.
 Joseph, M. 798, 815.
 Josephsohn 194.
 Jost 689, 752, 753, 754.
 Jouvenel 91, 92, 121.
 Jüdel 194, 250, 263.
 Juel 689, 722.
 Juliusberger 554.
 Jurin 519.
 Juvalta 194, 232, 262.

K.

Kabsch 689, 706.
 Kahlenberg 424, 471.
 Kalmus 546.
 Kaposi 320, 414, 415.
 Kareff 321.
 Karlinski 139, 141.

Karo 194, 273.
 Karplus 194, 243, 244.
 Karpow 194, 243, 258.
 Karsten 689, 755.
 Kasansky 140, 142.
 Kast 186, 194, 210, 216, 221,
 222, 223.
 Kastle 194, 276.
 Katsuyama 194, 245.
 Kaufmann 481, 482, 498.
 Kauzmann 194, 292.
 Kawalewsky 225.
 Keller, A. 852, 855, 856, 865,
 866, 868, 878.
 Keller, J. A. 689, 735.
 Keller, W. 194, 252, 554.
 Kemptner 309.
 Kent 787.
 Kepler 519.
 Kerner 194, 285, 286, 287.
 Kessel 437.
 Kieseritzky 309, 334.
 Kiesow 424, 458, 459, 461,
 462, 470, 471, 474, 477.
 Kipp 554.
 Kirchner, O. 689, 724.
 Kiribuchi 526, 530, 531, 532,
 533.
 Kirschmann 521, 524.
 Kirstein 161, 163.
 Kisielow 570, 662.
 Klebs, G. 689, 750, 751, 756,
 757.
 Klein 91, 126, 140, 144.
 Kleine 194, 240, 287, 288.
 Kleist 199, 228.
 Klemensiewicz 568, 570, 614,
 631, 648.
 Klemperer, G. 194, 217.
 Kletzinsky 617.
 Klingenberg 194, 235, 237, 238,
 302, 303.
 Klingmann 570.
 Kluber 194, 219.
 Klug, F. 92.
 Knapp 194, 248, 249, 538, 539,
 553.
 Knapp, P. 570, 670.
 v. Knaut 309.
 v. Knieriem 195, 225.
 Knies 570, 571, 583, 587, 589,
 593, 594, 607, 609, 664, 668,
 669.
 Karlinski 139, 141.

E. ter Knile 424, 445, 447.
 Knoll 561.
 Knoop 195, 231, 254, 255, 260,
 261, 284.
 Knox 547.
 Knüpfner 309.
 Kny 689, 755.
 Kobert 195, 229, 285, 296,
 306.
 Koch 140, 145, 147.
 Koch, C. 195, 290.
 Koch, W. 26, 83.
 Kochs, W. 2, 12.
 Köhler 309, 333, 339.
 Koehne 195, 226, 227, 228,
 229, 240, 253, 262, 265.
 Koehnhorn 571.
 Koelliker 85, 92.
 König, A. 494, 450.
 Koenigstein 571, 604.
 Koerner 571, 631, 632, 637.
 Koernicke 689, 758.
 Kohl 689, 720, 724, 744.
 Kohlhardt 195, 289.
 Kohnstamm 429.
 Kolinski 571.
 Kolisch, R. 766, 778.
 Kolkwitz 690, 736, 757.
 Kollmann 309, 841.
 Kolosow 92, 100, 101, 105,
 109, 110, 116.
 v. Koranyi 571, 619.
 Korschelt 756.
 Korschelt, E. 92.
 Kóssa 195, 279.
 Kossel 24, 28, 195, 242, 307.
 Kossler 311.
 v. Kostanecki 195, 268.
 Kostareff 553.
 Koster 524, 549, 571, 585, 586,
 594, 599, 600, 609, 639, 642,
 658, 659, 660, 666.
 Kothe 557.
 Kotljär 173.
 Kowalewsky 203.
 Krabbe 690, 693, 718, 724,
 750.
 Kranenburg 92.
 Kratter 195, 284, 285, 295.
 Kraus, C. 690, 747, 748.
 Krause 553.
 Krause, R. 87, 92, 101, 102,
 104, 105, 106, 107, 108, 114,
 116, 118, 122, 133, 184.

- Kraut 195, 234, 254.
 Krehl 314, 789.
 Kreidl 521, 524, 556, 571, 625.
 Kretzschmar 690, 785.
 Kreysig 826.
 v. Kries 423, 435, 482, 487, 488, 547.
 Kroeger 309.
 Królikowski 195, 801, 802.
 Kronecker, F. 195, 772, 774.
 Kronecker, H. 798, 808.
 Krüger 164, 165, 166, 323.
 Krüger, Fr. 92, 309, 340, 365, 417.
 Krüger, M. 195, 297, 298, 299.
 Krülow 572, 662.
 Kruse 140, 142, 167, 173, 174.
 Kuckein 195, 235, 287.
 Küchenmeister 92.
 v. Kügelgen 195, 285.
 Kühling 195, 242, 245, 250.
 Kühne 92, 112, 113, 117, 125, 128, 129, 136.
 Kühne, W. 24, 29, 36, 38, 485.
 Külz, E. 195, 196, 210, 212, 221, 234, 238, 241, 243, 245, 247, 248, 249, 268, 272, 276, 305.
 Küster 553.
 Küster, E. 690, 735, 751, 758.
 Kuhn 571.
 Kulagin 92.
 Kuliabko 766, 769, 770.
 Kultschitzky 92.
 Kunde 571, 672, 673.
 Kundt 524, 528, 529, 533, 536, 547.
 Kunkel, A. 196, 242, 275, 690, 734.
 Kunst 571, 619.
 Kunze, G. 690, 747.
 Kupffer 92.
 Kutscher 25, 74.
 Kymmyser 196, 247.
- L.**
- Laborde 192, 290.
 Laguesse 92, 112, 121, 135.
 Lahousse 316.
 Lamal 196, 293.
 Lambert 25, 56.
 Lambling 852, 865, 866.
 Lancereaux 320, 418.
 Landau 416.
 Landerer 571, 620, 639.
 Landergren 483, 496.
 Landois 311, 377, 378.
 Landolt 466, 524, 537, 538, 539, 540.
 Landsberg 196, 292.
 Lang 196, 227, 229, 279.
 Langbein 853, 862.
 Lange, A. 92, 114, 116, 123.
 Lange, K. 196, 227.
 Langelaan 423.
 Langendorff 24, 49, 92, 110, 766, 772, 774, 775, 798, 795, 798, 799, 802.
 Langer 571, 611.
 Langerhans, P. 92, 111.
 Langley 92, 93, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 109, 110, 117, 125, 126, 127, 131, 137, 798, 799, 815.
 Langlois 852, 882.
 Langstein 200, 225, 311, 333.
 Lannois 197, 249, 257.
 Lans 436, 465, 799.
 Lapin 196, 218.
 Laptschinsky 571, 669.
 Laqueur 571.
 Laren 167, 177.
 Laroyenne 481, 501.
 Laserstein 92, 93, 110.
 Laslett 800, 811, 812.
 Lassar 196, 209.
 Latschenberger 312, 314, 348, 355.
 Latschinoff, P. 2, 22.
 Lauber 571, 605.
 Launoy 93, 121, 122.
 Laure 852, 866.
 Laurens 554.
 Laurentz 196, 275.
 Lautemann 196, 218.
 Lavdowsky 93, 106.
 Laveran 196, 277.
 Laverman 196, 276.
 Lawrow 196, 303.
 Lea 92, 112, 113, 117, 125, 128, 129, 136, 314, 357.
 Lebard 182.
 Lebedew 445.
 Leber 566, 571, 572, 579, 582, 583, 584, 585, 586, 589, 590, 591, 592, 598, 594, 596, 600, 601, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 610, 611, 618, 624, 629, 635, 637, 639, 646, 647, 648, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 673, 674, 676, 678.
 Ledoux 318, 394, 405.
 Ledoux-Lebard 167, 173, 179.
 Lee, F. R. 554, 837.
 Leeuwenhoek 657.
 Lefébure 312.
 Lehmann 331, 382, 572, 658.
 Lehmann, V. 196, 242.
 Lengerken v. 690, 716.
 Lenz 432, 490, 494.
 Le Nobel 196, 273.
 Leo, H. 196, 218.
 Leonard 24, 25, 57.
 Lépine 132, 321.
 Lepat 572, 586, 588, 594, 595, 609, 610, 626.
 Lequeux 317, 400.
 Leroy 524, 558.
 Lessem 26, 28.
 Lesnik 196, 200, 234, 235, 246, 258.
 Leuckart 93.
 Leumann 155.
 Levaditi 572, 625.
 Levene 24, 31.
 Levinsohn 572, 602, 608.
 Levison 140, 145, 326.
 Levy 193, 196, 283.
 Lewandowsky 152, 153, 154, 572, 625.
 Lewaschew 93.
 Lewin, L. 196, 209, 214, 240, 263, 269, 275, 280, 281, 305.
 Lewinski 311, 383.
 Lewis, T. 24.
 Lewith 140, 151.
 Lidforss 690, 734.
 Liebert 93, 109, 110.
 Liebig 252.
 Liebmann 518.
 Liebrecht 572, 589.
 Liebreich, O. 197, 221.
 Liepmann 546.
 Likhatscheff 197, 262, 267.
 Lilienfeld 321, 322, 323, 351.

352, 354, 355, 356, 361, 363.
 365, 366, 368, 397, 402, 406,
 410, 572, 662.
 Lilienfeld, M. 690, 728.
 Limbourg 311. 888.
 Lindemann, W. 93, 114, 197,
 290.
 Lindley 705.
 v. Lingelsheim 152, 160.
 Lingle 766.
 Linossier 197, 246, 249, 257.
 Linroth 140, 148.
 Lipp 524, 551.
 Lissauer 852, 881.
 Locke 519, 766, 778, 779.
 Lodato 572, 621, 650.
 Lodge 428, 425, 426.
 Loeb 318, 320, 322, 323, 363,
 374, 379, 406, 409, 411, 418,
 419.
 Loeb, J. 524, 551, 554, 690,
 757, 766, 775, 799, 800, 837,
 848.
 Loebell 197, 301.
 Löffler 140, 145, 147.
 Löper 315.
 Loesch 260.
 Löser 546.
 Loew 197, 219.
 Löwenthal 93.
 Löwenthal, J. 197, 291.
 Löwit 323, 324, 418.
 Loewy, A. 483, 509, 512, 514,
 515, 516.
 Lohe 481.
 Lohmann 25, 74.
 Lohmann, A. 766, 794.
 Lohmeyer 572, 617.
 Lombard 798, 802.
 Lombroso 466.
 Lommel 197, 217.
 Lo Monaco 197, 262.
 v. Longo 197, 217.
 Lor 93, 567, 660, 663.
 Lortet 483, 488.
 Lossen 2, 10.
 Lotze 520, 521.
 Lucae 424, 450, 554.
 Luchsinger 197, 213, 214.
 Luciani 562.
 Ludwig 118, 325, 487, 548, 572,
 629.
 Lübbert 173.
 Lusini 197, 220, 228, 229.

Lussana 311.
 Lustgarten 197, 210.
 Luzzatto 197, 217, 228.
 Lyle 25, 54.
 Lyon 887.

M.
 Maas 197, 301.
 Macallum 24, 27, 93, 124.
 Macdonald 26, 27, 49, 799, 800,
 816.
 Macdongall 799, 800, 816.
 Mac Dougal 690, 721.
 Mac Kenzie 197, 216.
 Macfadyen 139, 140, 141, 143.
 Macfarlane 690, 705.
 Mach 519, 521, 524, 547, 548,
 551, 556.
 Mader 424, 488.
 Maddox 553.
 Magendie 308.
 Magnus, H. 572.
 Magnus, R. 766, 771, 786, 799.
 Maillard 311.
 Mainet 197, 290.
 Majert 197, 224.
 Majewski, J. 1, 4.
 Mallette 197, 216.
 Maly 197.
 Manca 572, 573, 619, 672, 678,
 674, 675, 676, 677.
 Mandelstamm 524, 542.
 Mandl 571, 625.
 Mangold 769.
 Mann, Dixon 197, 295.
 Mann, G. 26, 82.
 Manquat 198, 287.
 Mansfeld 25, 74.
 Mantegazza 311, 417.
 Maragliano 198, 301.
 Maraldi 198, 221.
 de Marbaix 310, 388.
 Marckwort 573, 610.
 Marey 483.
 Marfori 198, 217, 248, 261,
 267, 269, 291.
 Mariani 320, 414.
 Marmé 198, 266, 267, 278, 291,
 292, 293.
 Marquis 198, 292, 293, 294.
 Marshall Ward 167, 178.
 Marsson, A. 1, 7, 10.

Martin, E. G. 318, 320, 402
 406, 407, 573, 657, 766, 775,
 776.
 Martin, N. 780.
 Martius, G. 524, 547, 548.
 Maschek 25, 56.
 Masing 198, 295, 296.
 Masje 424, 463, 464.
 Masoin 192, 229.
 Masaart 690, 719, 720, 724,
 726, 735, 741, 742, 755.
 Mathews 112, 118, 117, 121,
 123, 125, 128, 311, 390, 381,
 382, 383.
 Mathieu 308, 327.
 Matzschita 152, 154, 155.
 Mauret 93.
 Mauthner 198, 290, 246.
 Mavrianis 198, 247.
 Maximow 93, 104, 123.
 Mayer 311, 383.
 Mayer, Arthur 198, 227.
 Mayer, H. 198, 216.
 Mayer, Paul 198, 213, 215,
 219, 225, 276, 293.
 Mayer, S. 93.
 Mayerhausen 524, 549.
 Mazarsky 93.
 Meade-Smith 492.
 Meissner 198, 218.
 Meissner, G. 524, 529, 533,
 541, 545.
 Meisner, R. 690, 748, 750.
 Melissinos 94, 123.
 van Melle 424, 453.
 Meller, J. 525, 533, 539, 540,
 555.
 Mellinger 573.
 Mellinghoff 533.
 Mellink 690, 735.
 Meltzer 198, 189.
 Meltzer, S. J. 798, 799, 303,
 304.
 Mendel 199, 303.
 Mendelssohn 164, 164.
 Mengel 91.
 Memorsky (Mimocky) 573, 568,
 668.
 Mercier 198, 303.
 Merian 573.
 v. Mering 186, 199, 206, 212,
 214, 221, 223, 237, 265, 274,
 276, 293, 301.
 Merkel, A. 183, 199, 293, 287.

- Merkel, J. 548.
 Mermet 573.
 Méry 573, 590.
 Merzbacher, L. 799, 806, 827.
 Messer 547.
 Meyen 690, 700, 701, 705.
 Meyer, E. 483, 486.
 Meyer, G. 199, 278.
 Meyer, Hans 199, 204, 271, 279.
 Meyerhoffer 423, 429, 430, 449, 479.
 Michaelis, L. 93, 99, 102, 120, 134.
 v. Michel 573, 617, 673.
 Mie 423, 428.
 Miehe 690, 724, 734, 735, 744, 746, 758.
 Mile, J. 519, 524.
 Milian 320, 322, 375.
 Millon 196, 277, 618.
 Minck 167, 192.
 Minkema 440.
 Miquel 141.
 Mislawsky 93, 102, 133, 799, 837.
 Mitschell 573, 673.
 Mittelbach 311, 376.
 Miura 320.
 Le Moaf 316.
 Modica 199, 265, 274, 284.
 Möller 195.
 v. Mörner, C. Th. 199, 263, 264, 280, 281, 282, 573, 618, 659, 669.
 Mürner, K. A. H. 199, 239, 244.
 Mohl, H. 690, 716.
 Moleschott 24, 49.
 Molisch, H. 690, 691, 702, 722, 724, 735, 754.
 Moll 320, 414.
 van Moll 524, 538, 539, 553.
 Molle 199, 228.
 Molyneux 519.
 Monakow, C. v. 800, 814, 816.
 Monti 878.
 Monti, A. 93, 94, 109, 137.
 Monti, R. 93, 94, 109, 114, 137.
 Montigny 547.
 Moore, B. 2, 22, 24, 25, 52, 799, 815.
 Mooren 573.
 Moos 554.
 Morat 424, 436.
 Morawitz 307, 314, 318, 323, 352, 366, 367, 368, 369, 370, 373, 374, 377, 380, 381, 387, 394, 395, 399, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 412, 415, 416, 417, 419, 420, 421.
 Morel 310.
 Morf 573, 606.
 Moriya 24, 49.
 Moritz 199, 277.
 Moro 852, 878.
 Morren 691, 706, 707.
 Morrey 537.
 Morro 199, 222, 223.
 Moschner 93.
 Mosen 323, 418.
 Mosse, M. 93, 132, 199, 259, 260, 305.
 Mosso 55, 185, 199, 241, 244, 254, 256, 262, 311, 318, 327, 377, 400.
 Mótolese 190, 219.
 Mott, F. W. 24, 25, 26, 36, 37, 52, 62, 68, 69, 70, 71, 72, 74, 75, 79, 80, 82.
 Mouneyrat 199, 231.
 Moussu 319.
 v. z. Mühlen 309, 408.
 Muel 318.
 Müller 89, 123.
 Müller, E. 94, 99, 100, 102, 104, 105, 109, 110, 117, 120, 121, 123, 126, 852, 890.
 Müller, Frz. 24, 49.
 Müller, Fr. 199, 238, 239, 240, 244, 303.
 Müller, J. 85, 94, 307, 308, 327, 330, 378, 519, 520, 524, 543, 553, 558, 561, 562, 766, 773, 779, 780.
 Müller, J. J. 553.
 Müller, Kurt 94, 123.
 Müller, O. 691, 716.
 Müller, P. Th. 138, 312, 333.
 Müller, W. 24, 49.
 Müller-Hettingen 691, 722.
 Müller-Lyer 551.
 Müller-Thurgau 691, 739, 740, 742.
 Münsterberg, H. 524, 528, 531, 533, 534, 547, 548.
 Münzer 798, 800, 812.
 Mulder 524, 553, 555.
 Munk, H. 562, 691, 705, 706, 798.
 Munk, J. 199, 200, 214, 227, 232, 233, 263, 270, 573, 629.
 Muraschew 314, 374, 409, 411.
 Murphy 322.
 Musculus 199, 221, 293.
 Muskens 806, 837.
 Mussi 200, 239.
 Myers 318, 406, 407, 442.

 N.
 Nadler, J. 94.
 Nagel, A. 519, 524, 539, 553, 554, 562.
 Nagel, W. 798, 810, 816, 824, 837.
 Nagel, W. A. 524, 525, 553, 554, 555, 556, 691, 763.
 Nasse 307, 324, 331.
 Nauck 309, 341, 339.
 Naunyn 1, 5, 204, 232, 233, 320, 338, 339, 357, 573, 638.
 Neisser 140, 144.
 Némec 691, 721, 722, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 733, 734, 753, 758.
 v. Nencki, L. 200, 234, 244, 246, 252, 253.
 v. Nencki, M. 200, 233, 240, 245, 251, 253, 255, 258, 260, 262, 267, 268.
 Nencki 94, 187, 191, 195, 204, 215, 225, 226, 244, 261, 301, 302.
 Nernst 573, 629, 671.
 Nestler 691, 734.
 Neubauer 200, 209, 211, 212, 213, 214, 220, 221, 224, 263, 271.
 Neuberg 199, 200, 298, 225, 232, 270, 271, 305.
 Neumann, Max 200, 292, 294.
 Neumayer 94.
 Neuschüler 573, 649, 650.
 Newcombe 691, 722, 723.
 Nicati 573, 590, 591, 596, 597, 602, 627, 628, 649, 652.
 Nicloux 200, 214.
 Nicolai 573, 639.
 Nicolaides 94, 123, 134, 135, 483, 489, 492.
 Nicolaier, A. 189, 200, 218, 224, 227.

Nicolas 94, 101.

Niemand 94.

Niesnamoff 573, 585, 610, 634,
635, 636, 638, 644, 645.

Niewerth 573, 623.

Nitschke 691, 708, 709, 710,
713.

Noel-Paton 1, 3.

Nolf 316, 398.

Noll 25, 79.

Noll, A. 84, 94, 101, 102, 104,
105, 107, 108, 109, 110, 111,
115, 117, 120, 121, 122, 123,
124, 125, 126, 129, 130, 131,
133, 134, 136, 137.

Noll, F. 691, 692, 728, 741,
742, 747, 748, 749, 750.

Nordheim 852, 866.

Noyens 484.

Noyons 423, 484.

Nuel 423, 425, 537, 573, 601,
605, 606, 607, 610.

Nussbaum 756.

Nussbaum, M. 94, 109, 122,
123, 128, 132.

Nutall 574, 625.

O.

Oechsner de Coninck 200, 300.

Oelkers 200, 227.

Oerum, H. P. 2, 12, 13, 18,
19, 20.

Ogata 94, 123.

Ogneff 94.

Oliver 692, 707.

Olmer 202, 246.

Onorata 140, 142.

Oppel, A. 94, 106, 107.

Oppel, J. J. 525, 534, 551.

Orlow 574, 640.

Osborne, W. A. 25, 54.

Ostwald, W. 423, 428, 429,
430, 431, 448, 475, 477,
478.

Ott, A. 24, 49.

Ott, J. 798.

Otto, R. 1, 7.

Ottolenghi 466, 574.

Oudemans 692, 705, 706.

Ovio 573, 574, 594, 609, 668,
672, 673, 674, 675, 676,
677.

P.

Pachon 316, 396.

Paderi 318.

Pages 310, 312, 348, 349, 350,
351.

Paijkull, L. 1, 5.

Palla 692, 757.

Panas 574, 650, 652, 668.

Pander 200, 291, 296.

Pansini 140, 142.

Panum 519, 525, 536, 548.

Parker, G. H. 800, 823.

Parker, W. 2, 22.

Parmentier 326.

Parsons 574.

Partsch 94, 109, 128.

Pascheles 201, 229.

Paschkis 201, 275.

Passy 424, 453.

Pasta 308.

Paulesco 320, 413.

Pauli 574, 671.

Pautz 574, 618.

Pawlow 94, 97, 128, 129, 381,
483, 487, 493, 506, 800, 807.

Pearce 551.

Pechlin 325.

Peckham 173.

Peira-Mall 94, 109, 127.

Peirce 547.

Péjje 310.

Pekelharing 312, 314, 348,
349, 350, 351, 352, 353, 354,
355, 356, 358, 359, 360, 361,
365, 366, 369, 372, 373, 384,
393, 394, 401, 402, 404.

Pellacani 201, 216, 270, 271,
319, 358.

Penzoldt 201, 235.

Perles 201, 278.

Personne 201, 286, 287.

Perugia 546.

Péry 186, 230.

Pesaro 316, 390.

Peters 574, 617, 619, 623, 624,
679, 680.

Petri 201, 301.

Petrowsky 24, 28, 30.

Petruschky 140, 142.

Petterson 152, 153.

Pfaffenholz 852, 866.

Pfeffer, W. 692, 696, 697, 699,
700, 703, 704, 706, 709, 711,

714, 716, 720, 722, 725, 733,
737, 742, 751, 752, 757, 758.

Pfeiffer 167, 133, 311, 312,
331, 332, 333.

Pfeiffer, E. 852, 863, 866.

Pfister 550, 574.

Pfütger 12, 94, 99, 113, 120,
133, 554, 574, 653, 658.

Philippson, M. 800, 807, 835.

Phisalix 94, 115, 123, 316, 318,
322, 362, 407.

Piccard 692, 726, 727.

Pick 316, 391, 392.

Pickering 320, 322, 403.

Pictet 140, 143.

Piotrowski 201, 217.

Pirone 94, 109.

Pischinger 95.

Pisenti 201, 301.

Pittinger 201, 251.

Place 433, 514, 515, 516.

Planck 471.

Platner 95, 123.

Plósz 201, 214, 312, 320, 337.

Plowman 692, 722.

Plugge 201, 235.

Podwyssotzki 95, 126.

Podwyssotzki, jun. W. 95.

Pohl 201, 209, 211, 212, 213,
214, 215, 216, 217, 219, 224.

Pulano 574, 625, 626.

Policard 95, 121.

Politzer 444.

Pollack 201, 227.

Polli 312.

Pollitzer 391.

Pollock 692, 721.

Pommerrenig 201, 224, 225,
226.

Poncet 650.

Porterfield 519.

Portes 574, 618.

Pratt 323, 420.

Prausnitz 199, 277.

Prentiss 816.

Preusse 186, 236, 237, 241,
242, 245.

Preusse, C. 201, 261, 267.

Prévost 201, 296, 303, 326,
377.

Preyer 525, 562.

Pribram 201, 232, 262.

Prillieux 692, 735.

Prior 201, 287.

Pristley 519.
 Prochownick 164, 164.
 Prove 167, 171.
 Prowazek 692, 757.
 Prudden 140, 148.
 Pruszyński 201, 259.
 Pschoir 187, 285.
 Pütter 757.
 Pugliese 201, 242.
 Pugnât 95.
 Purkinje 548.
 Purpus 202, 256.

Q.

Quaedvlieg 202, 210, 211, 300.
 Quincke 202, 278.
 Quinquaud 191, 202, 216, 245,
 482, 508, 512.
 Quix 424, 488, 489, 440, 442,
 444.

R.

Raab 167, 179, 180.
 Rabinovitch 139, 141.
 Rabuteau 202, 211, 230, 247.
 Radecki 202, 279.
 Radzwillowicz 202, 291.
 Raehlmann 525, 561, 562, 574,
 594.
 Ragotzi 318.
 Raimann 202, 220.
 Ranke 202, 277.
 Ramsay 454.
 Ranke, J. 496.
 Ransom 574, 625.
 Ranvier 87, 95.
 Rapschewski 140, 142.
 Raspe 178.
 Raunkiaer 692, 719.
 Rauschenbach 310, 340, 341,
 342, 343, 358, 370.
 Rautenfeld 202, 295, 296.
 Rawitz 95, 114.
 Rayleigh 424, 439, 445, 447.
 v. Recklinghausen 525, 534,
 538, 542, 545, 574, 657.
 Reddingius 549.
 Regaud 95, 121, 124.
 de Regibus 24, 28.
 Rehns 202, 302.
 Reiche, C. 692, 693, 739.
 Reichel 95, 101.

Reichel, C. 525, 551.
 Reichert 319.
 Reid 574.
 Reinke, J. 693, 739.
 Reinstein 574, 600.
 Reis, W. 549.
 Reitzenstein 202, 220.
 Rekowski 202, 215, 268.
 Rekowski, L. 202.
 Renaut 95.
 v. Rennenkampf 310, 344.
 v. Renteln 189, 278, 279.
 Repond 202, 208.
 Retzer 766, 787, 790.
 Retzius 95, 447, 574, 589.
 Reye 312, 332, 333, 414.
 Reyher 852, 858, 859, 863,
 866, 870.
 Raymond, E. 202, 274, 275.
 Reynaud 202, 246.
 Reynolds, H. W. 799, 815.
 Richard 319, 414.
 Richards 471.
 Richards, H. M. 693, 733.
 Richardson 24, 31, 32, 33, 34,
 36, 38, 39, 167, 178, 308,
 574.
 Richet 852, 882.
 Richter, E. 693, 726, 729,
 732.
 Rieder 167, 182, 183.
 Riemann 442, 443, 452.
 Riesenfeld 574.
 Rimbach 693, 719.
 Rimini 202, 272.
 Rindfleisch 574, 646.
 Ringer 312, 347, 774.
 Rinne 487.
 Ritter 189, 190, 202, 251, 276.
 Ritterich 553.
 Rivers 547, 549.
 Rivière 167, 182.
 Rodier 881.
 Röhl 202, 305.
 Röhmman 202, 242.
 Römer 574, 575, 605, 625, 626,
 659, 664, 666, 667, 670, 679,
 680, 681.
 Roger 138, 138.
 Rolleston 24, 48.
 Rollett 95, 110, 307.
 Romanes 798, 810, 816.
 Romberg 789.
 Rondet 442.

Roose 326.
 Rosenbaum, O. 766, 778.
 Rosenbach, O. 424, 444.
 Rosenberg, O. 693, 711.
 Rosenberg, P. 202, 219.
 Rosendahl 202, 284.
 Rosenfeld 25, 71, 74.
 Rosenfeld, Fr. 202, 240, 296,
 303.
 Rosenheim, O. 71.
 Rosenthal 196, 269.
 Rosenthal, J. 797, 801.
 Rost 203, 204, 280, 281, 282,
 297, 298, 300.
 Roth 575, 619.
 Roth, A. W. 693.
 Rothert 693, 718, 719, 722,
 724, 730, 732, 733, 745,
 762.
 Roux 167, 178.
 Rovighi 203, 281.
 Rubner 140, 146, 147, 148,
 149, 151, 218, 457, 513, 853,
 853, 854, 860, 861, 862, 864,
 865, 872, 884, 885, 886, 888,
 889, 890.
 Rüchel 323, 397, 417.
 Rüedi 483, 488.
 Ruete 552, 553, 575, 662.
 de Ruiter 575, 662.
 Rumpf 573.
 Runeberg 575, 614.
 Rupe 424, 454.
 Ruppel 24, 28.
 Rusch 772.
 Russel 321, 415.
 Russi 575, 610.
 Rymowitsch 575, 625.
 Rymśza 203, 243.
 Rynberk, G. v. 800.
 Rywosch 322.

S.

Saarbach 203, 305.
 Sabbatani 203, 218, 312, 313,
 313, 354, 406.
 Sabrazès 188, 188, 167, 182,
 203, 282.
 Sachnowski 656.
 Sachs 95.
 Sachs, H. 525, 558.
 Sachs, J. 693, 721, 733, 747,
 748.

- Sachs, M. 525, 538, 540, 548.
 549, 555, 559, 560.
 Sachsendahl 310, 334.
 Sackur 414, 415.
 Sahli 318, 322.
 Saillet 203, 249.
 Sainsbury 312, 347.
 Sala 575.
 Salaskin 203, 225.
 Salfner 575, 678, 674, 676,
 678, 679.
 Salkowski, E. 203, 214, 215,
 217, 219, 224, 225, 226, 231,
 238, 247, 258, 254, 260, 312
 Salkowski, H. 203, 231, 254, 388,
 260.
 Salomonson 140, 145.
 Salvioi 318, 320, 323, 401.
 Sammet 693, 723.
 v. Samson-Himmelsjerna 310,
 341, 382, 389, 397.
 Sansom 203, 247.
 Santesson 576, 614.
 Santori 167, 173, 174.
 Sargent 800, 888.
 Sata 95, 185.
 Sattler 575, 628.
 Savas 94.
 Schacht 95, 99.
 Schäfer, E. A. 24, 25, 52, 58,
 313, 356, 442.
 Schaffer 95, 138, 138.
 Schaffer, Fr. 203, 241, 242.
 Scheffer 203, 277, 278.
 Scheidemann 203, 222, 265.
 Scheiner 519.
 Schellmow 693, 719.
 Schenck, H. 693, 716.
 Schenk, F. 800.
 Schieck 575, 595, 596.
 Schiefferdecker 87, 95, 105.
 Schiffer 203, 224, 226, 320.
 Schimmelbusch 323.
 Schimper 693, 710, 712, 734.
 Schirmer 525, 549, 552, 575,
 600, 678.
 Schlegel 575.
 Schleiden 525.
 Schlieper 1, 8, 10.
 Schlodtmann 525, 563.
 Schlossberger, J. 2, 10.
 Schlossmann 853, 861, 862, 863,
 864, 866, 870, 878.
 Schlüter 790.
 Schmemann 204, 294.
 Schmiedeberg, O. 204, 224, 238,
 238, 239, 241, 242, 252, 271,
 272, 312, 385.
 Schmidt 195, 197, 204, 224,
 298, 299.
 Schmidt, A. 95, 204, 301, 302, 303,
 309, 324, 327, 328, 329, 330,
 331, 332, 333, 334, 335, 336,
 337, 338, 339, 340, 341, 342,
 343, 344, 345, 346, 347, 350,
 352, 353, 354, 355, 356, 357,
 358, 361, 362, 363, 364, 365,
 366, 367, 368, 370, 372, 375,
 377, 379, 384, 386, 389, 403,
 410, 417, 553, 880.
 Schmidt, C. H. L. 204, 211.
 Schmidt, J. 204, 219.
 Schmidt, K. 95, 100, 122.
 Schmidt, W. 575, 614.
 Schmidt-Mühlheim 316, 390,
 391, 393, 394, 398.
 Schmincke 95.
 Schmitz 186, 237.
 Schmitz, F. 693, 757.
 Schnabel 575, 648.
 Schneider, R. 204, 292, 297,
 298.
 Schöler 525, 542, 562, 575,
 588, 594, 595, 602, 608, 610,
 619, 653, 668.
 Schoen, W. 553.
 Schöndorff 779.
 Scholtz, M. 693, 733, 745, 746.
 Schotten 204, 216, 231, 255,
 259, 260.
 Schoumow-Simanowsky 94.
 Schoute, G. J. 425, 473.
 Schreiber 573, 575, 638, 664.
 Schreiber, E. 204, 244.
 Schreiber, J. 798, 802.
 Schreiner 95, 109.
 v. Schroeder 204, 252.
 Schroeder 206, 238, 252.
 Schröder van der Kolk 307,
 324, 325, 326.
 v. Schrötter, H. 483, 509, 512,
 514, 515, 516.
 v. Schrott 204, 269, 290.
 Schubenko 204, 258, 268.
 Schuchardt 204, 238, 239.
 v. Schultén 575, 647, 649.
 Schultz, P. 96, 115, 118, 167,
 173, 182.
 Schultze 318.
 Schultzen 191, 204, 225, 226,
 232, 233, 241, 254, 259, 260.
 Schulz, Fr. N. 96, 111, 116,
 119, 133.
 Schulz, H. 204, 306.
 Schulz, O. 204, 268.
 Schumann 547, 551.
 Schurinoff 204, 291.
 Schutzkwer 204.
 Schut 140, 149, 150, 151.
 Schwabach 437, 554.
 Schwalbe, E. 307, 377, 383.
 Schwalbe, G. 323, 324, 576,
 593, 599, 604, 607, 608, 611.
 Schwalbe 96, 113, 313.
 Schwarz, Leo 96, 133, 204, 205,
 216, 221, 222, 227.
 Schwarz, O. 553, 553.
 Schweder 205, 291.
 Schweigger-Seydel 576, 659.
 Schwendener 693, 750.
 Scudamore 308.
 Seashore 525, 534.
 Seemann, J. 799, 807, 824.
 Sehwald 96, 182.
 Seidenmann 96, 107.
 v. Seiller 96, 114, 116.
 Selige 193, 224.
 Selter 853, 806.
 Semmer 310, 341, 377, 378.
 Senator 576, 650.
 Setschenow 797, 801.
 Sewall 93, 96, 109, 110, 354.
 Sheen 26, 54.
 Shepard 198, 218.
 Sherrington, C. S. 798, 799,
 800, 805, 806, 809, 811, 812,
 816, 817, 818, 819, 821, 822,
 823, 826, 827, 828, 829, 832,
 833, 835, 836, 837, 838, 840,
 843, 846, 847, 848.
 Shore 317, 390.
 Sicard 578.
 Siebel 205, 258.
 Sieber 200, 205, 233, 265, 266.
 Siebert 205, 253, 265.
 Siegel 519.
 Sieverling 451.
 Sigala 321.
 Silbermann 322.
 Simin 26, 34.
 Simon 331, 332.
 Sinclair, A. 576, 594.

- Sinclair, J. 576, 606, 667.
 Skraup 286.
 Skrebitzky 525, 553.
 Smirnow 93, 102, 183, 205, 265, 266.
 Smith 818, 406.
 Smith, W. J. 205, 215, 219, 220, 222, 223, 228.
 Smith-Priestley 576, 585, 586, 609, 610, 635, 667.
 Snee 322.
 Sobieranski 203, 209.
 Söldner 867.
 Sohrt 195, 285.
 Sokoloff 94, 100, 110, 137.
 Solger 96, 99, 101, 103, 106, 121, 125.
 Solomin 205, 302.
 Sommerfeld 2, 11.
 Sonnenkalb 205, 238.
 Sonnié-Moret 205, 289.
 Sowton 25, 57, 61, 62, 65.
 Spaeth 164, 164.
 Spalding 562.
 Spalding, V. M. 693, 721, 722.
 Spangaro 317, 320, 362, 386, 399.
 Speyer 205, 290.
 Spilker 164, 166.
 Spina 96, 118.
 Spiro 312, 313, 316, 317, 366, 368, 369, 370, 374, 391, 392, 394, 395, 396, 399, 404, 405, 576.
 Spitta 323, 397, 417.
 Spode 798.
 Spöng, Harry 1, 6.
 Sprengel 326.
 Springfield 318, 400.
 Stadelmann 205, 218, 551.
 Staderini 576, 606.
 Stadler 152, 153, 154.
 Stahl 167, 169, 694, 748.
 Stanek 186, 226.
 Stangl 96, 135.
 Starling 88, 128, 317, 396, 640, 786.
 Stassano 323.
 Steensma 320, 414, 415.
 Stefanini 448, 449, 469, 474, 477.
 Stehberger 263, 269, 270, 280.
 Stein 693, 706.
 v. Stein, St. 525, 554, 556.
 Steinach 432, 433.
 Steinach, E. 799, 815.
 Steinauer 205, 221.
 Steinbuch 525, 558, 562.
 Steiner 561.
 de Stella 205, 285.
 Stellwag v. Carion 576, 648.
 Steno 657.
 Stenström 140, 144.
 Stephens 318, 406, 407.
 Sternberg 140, 144, 424, 467.
 Sternberg, M. 798, 802, 826.
 Steudel, H. 205, 228.
 Stevens, G. 525, 538, 539.
 Stewart, C. S. 799.
 Stewart, G. N. 433, 436, 487, 504, 505, 506, 508, 515, 516.
 Stich 693, 733.
 Stilling 576, 589, 610.
 Stintzing, R. 96, 109.
 Stirling 798, 804.
 Stock 576, 591.
 Stoeker 576, 652, 653.
 Stockmann 205, 263, 274, 280, 281, 282.
 Stodel 315, 322, 389.
 Stöhr 96, 104, 105, 106, 107, 108.
 Stohmann 853, 862.
 Stokvis 193, 196, 205, 247.
 Stownikow 205, 292, 293, 483, 485, 487, 492, 493, 506, 507.
 Stolte 205, 225.
 Storch, E. 519, 526, 558.
 Stradomski 205, 217.
 Strasburger, E. 167, 170, 693, 694, 739, 740, 741, 742, 743, 747, 754, 758.
 Strassmann 206, 238.
 Strassmann, Fr. 206, 212.
 Stratton 503.
 Straub 576, 637.
 Straub, W. 205, 264, 282, 766, 785.
 Strauch 310, 348.
 Strauss, H. 1, 4, 206, 244.
 Strecker, A. 1, 2, 8, 10, 14.
 Stricker 96, 118.
 Strzysowski 188.
 Stumpf, C. 442, 519, 520, 521, 526.
 Stutzer 206, 254.
 Stüve 206, 245.
 Styx 554.
 Suck 206, 259, 264.
 Sundvik 206, 221, 268, 296.
 Suter 194, 248, 249, 515.
 Sweet 576, 625.
 Swiecicki 91.
 v. Swiecicki 96, 109, 128.
 v. Swieten 825.
 Sydenham 705.
 Szulislawski 576, 653.

T.

- Tait 24, 50.
 Tamburini 562.
 Tangl 694, 734, 853, 890.
 Tappeiner, H. v. 167, 179, 180, 181, 182, 206, 268.
 Tauber 206, 241, 292, 294.
 Tawara, Sunar 766, 787, 790.
 Tebb 83.
 Teich 139, 141.
 Thackrah 305.
 Théhoari 96.
 Thesen 206, 240.
 Thiele 164, 165, 166.
 Thielick 206, 288.
 Thiem 206, 209, 210.
 Thierfelder 206, 212.
 Thiéry 551.
 Thomé 483, 497.
 Thompson 317, 390, 391.
 Thudichum 24, 28, 51, 82, 83.
 Thudichum, L. W. 2, 14, 15, 16.
 Thunberg 24, 50, 51, 424, 461, 463, 464, 465.
 Tichomiroff 576, 662.
 Tiedemann 206, 280.
 Tiegel 322, 361.
 v. Tiesenhausen 206, 221.
 Tigerstedt, R. 476, 483, 496, 498, 512, 515, 516, 576, 614, 789.
 Töpler 439.
 Toldt 96.
 Tomaschefski 173.
 Tomaszewicz 206, 221.
 Topolanski 799.
 Tornabene 576, 621, 653.
 Tornari 207.
 Toth 206, 209.
 Totze 206, 292.
 Tourtual 553.
 Tovölgyi 320, 414.

Townsend 694, 733, 755, 757, 758.
 Traina 96.
 Traube 576, 616, 797, 801.
 Treitenfeld 206, 240.
 Trendelenburg 435.
 Tretjakow 694, 743.
 Treub, M. 694, 716, 741.
 Treupel 192, 244, 245.
 Treviranus 519, 526.
 Trifanowski, D. 2, 17.
 Trinkler 96, 109.
 Tritschler 194, 217.
 Troncoso 576, 587, 649.
 Trzebiński 694, 717.
 Tschassownikow 96.
 Tschermak, A. 526, 528, 529, 532, 533, 538, 539, 540, 543, 544, 554, 559, 560, 561, 562, 799, 804, 809, 832, 838.
 Tschermak, E. 531, 694, 707, 743.
 Tscherning 560.
 Tschiriew 798, 802.
 Tschirwinsky 206, 213.
 Tschurowsky 483, 489, 497, 498, 499, 500, 501, 502.
 Tueckermann 576, 606.
 Tuerk 576.
 Tuschnow-Philippoff 206, 264, 300.
 Tyndall 145.

U.

Ueberweg 519, 526.
 Uexküll, J. v. 799, 824.
 Uhthoff 575, 588, 594, 595, 602, 608, 653, 668.
 Ulrich 577, 589, 593, 594, 596, 599, 597, 600, 607, 609, 610, 660, 661, 664, 665, 667, 668, 669.
 Ulry 577, 594, 608.
 Umbach 206, 303.
 Urbain 308, 327.
 Urbantschitsch 526, 552, 553, 554, 556, 557.
 Ure 206, 252.
 Ustimowitsch 206, 214.

V.

Valenti 577, 625.
 Valentin 553.

Valléo 853, 865.
 Vamóssy 186, 242.
 Vaschide 424, 453.
 Velich 186, 226.
 Velich, A. 767, 769.
 Velten, W. 694, 735.
 Veraguth 550.
 Verdos 554.
 Veress 424.
 Vernon 24, 34.
 Verworn, M. 25, 55, 694, 756, 757, 758, 759, 799, 805, 814, 839, 846.
 Vierordt 444.
 Vierordt, H. 322.
 Vierordt, K. 483, 486, 487, 488, 501, 502, 503, 504, 514, 516, 853, 865.
 Vigier 96, 123.
 Ville 206, 241.
 Vincent, S. 24, 25, 26, 34, 54, 74.
 Vindevogel 206, 224.
 Virchow, H. 577, 588.
 Virchow, R. 308, 327, 329, 330, 331, 577, 618.
 Vis 197, 301.
 Vitali 207, 210, 211, 222, 223, 246, 250, 259.
 Vöchting 694, 718, 739, 745, 746, 747, 748, 750, 751, 752, 754.
 Vogt, E. 207, 292.
 Voigt, C. 207, 291.
 Voisin 207, 246.
 Voit, C. v. 853, 853.
 Volkmann, A. W. 483, 489, 490, 501, 503, 504, 514, 516, 519, 526, 528, 538, 539, 540, 541, 542, 545, 548, 551, 552, 553.
 Vollmer 318.
 de Vries, H. 152, 157, 159, 694, 710, 714, 748, 749.
 Vulpius 207, 240.

W.

v. d. Waals 429.
 Wachtel 694, 725, 729.
 Wagener, J. H. 207, 209, 210.
 Wagenmann 577, 652.
 Wagner 573, 617.
 Wahlfors 577.

Wahlgren, V. 1, 6.
 Waldeyer 577, 604.
 Waldvogel 207, 216.
 Walko 207, 243, 264.
 Waller, A. D. 24, 25, 35, 49, 55, 57, 60, 61, 62, 65.
 Walther 314, 335.
 Wang 852, 865.
 Warburg 96.
 Warren, J. W. 798, 802, 807.
 Wead 439, 452, 469.
 Weber, Ad. 577, 605, 648, 649.
 Weber, E. H. 437, 465, 473, 527, 542, 548.
 Webster 424, 441, 443.
 Wedenski 25, 56.
 Weigert 620.
 Weinhold 557.
 Weintraud 207, 216.
 Weir-Mitchell 319, 406.
 Weisbach 24, 28.
 Weiske 207, 252.
 Weiss, G. 425, 449, 471, 474, 476, 477.
 Weiss, L. 577, 593, 607, 664, 668, 669.
 Weiss, O. 200, 271, 577, 581, 588.
 Weith 207.
 Welitschkowski 207, 236.
 Wendelstadt 319, 406.
 Wendriner 207.
 v. Wendt 494.
 Wertheim-Salomonsen 424, 425, 473, 476, 477.
 Wessely 207, 264, 577, 578, 587, 588, 596, 597, 598, 600, 602, 603, 607, 608, 609, 610, 616, 618, 620, 621, 622, 625, 626, 627, 629, 640, 642, 652, 653, 654, 682.
 West 96.
 Westphal, C. 798, 802.
 Weyl 207, 239.
 Wichmann 204, 224.
 Widai 578, 625.
 Wiechowski 207, 284, 285, 289.
 Wiedemann 207, 271.
 Wien 424, 439, 440, 442.
 Wiener, H. 207, 216, 251, 252, 253, 297, 798, 800, 812.

Wiesner, J. 694, 695, 718, 721,
722, 724, 729, 783, 789, 751.
Wildt 96.
Williams 525, 584.
Wilson 25, 74.
Windscheid, Fr. 207, 285.
Winkler, Hans 695, 752.
Winterstein 814.
Winterstein, H. 767, 770, 771.
Wislicenus, J. 1, 7, 8.
v. Wistinghausen 310.
Witanabe 547.
Witasek 547, 551.
Witkowski, L. 525, 561, 562.
v. Wittich 96, 527, 536, 543,
578, 666, 668.
Wlassak 26, 82, 525, 559,
560.
Wöhler 207, 215, 230, 252,
265, 266, 267, 268, 274,
280, 281, 618.
Woerner 207, 294.
Woinow 527, 542, 548, 553.
Wolf 164, 165, 166.
Wolffhügel 97, 140, 145.
Wolkow 207.
Woodworth 800.

Wooldridge 317, 320, 322, 323,
341, 363, 364, 365, 366, 372,
378, 392, 393, 394, 401, 402,
416, 420, 789.
Worgitzky 695, 716.
Wortmann, J. 695, 716, 723.
Wright 196, 276, 313, 314,
317, 320, 322, 361, 363, 365,
397, 401, 402, 412.
Würtz 853, 866.
Wunderlich 308, 324, 375, 381.
Wundt, W. 519, 527, 534,
543, 545, 547, 550, 551, 552,
553, 558, 562, 798, 803, 815,
832.
Wysotzky 578, 662.

Y.

Yerkes 800, 807, 824.
Yersin 140, 144.
Yokota 208, 276, 277.
Young 97, 116, 140, 143.

Z.

Zaleski 317, 391.
Zalewski 208, 290.

Zanfrongini 323.
Zanietowski 483, 488.
Zebrowski, B. 1, 3, 4.
Zeehuisen 208, 210, 211, 216.
Zehender 551.
Zeitlin 97.
Zeller, A. 208, 210, 305.
Zerner 133.
Zibell 320, 414.
Ziegler 208, 234, 252, 307,
324, 578, 638, 775.
Ziehen 459.
Zimmermann, K. W. 97, 101,
109, 110, 113, 119.
Zinn 578, 591.
Zöllner 551.
Zoethout 767, 776.
Zoth 547, 549.
Zumstein 93.
Zuntz 187, 264, 483, 506, 508,
509, 511, 512, 518, 514, 515,
516.
Zwaardemaker, H. 423, 424,
439, 440, 442, 452, 454, 799,
800, 819.
Zweifel 97.

Druckfehler.

- In „Ergebnissen der Physiologie, 4. Jahrgang. 1905, II. Abteilung, Biophysik
pag. 804, Zeile 5 von oben nach kann, nicht.
pag. 809, Zeile 4 nicht „eine zweite Folge ist“, sondern: „ist eine zweite
Folge“.
pag. 810, Zeile 17 von unten „beide“, nicht „beiden“.
pag. 205. Zeile 16 u. 17 von oben lies statt „ebenda“, „Jahresbericht
Tierchemie“.
pap. 816, Zeile 3 von unten statt 42, lies 72.

Druck der Kgl. Universitätsdruckerei von H. Stürtz in Würzburg.

Ergebnisse der Physiologie.

Erster Jahrgang, I. Abteilung.

Biochemie.

Bearbeitet von

Ferdinand Blumenthal (Berlin), G. Bredig (Heidelberg), M. Cremer (München), Friedr. Czapek (Prag), Alexander Ellinger (Königsberg i. Pr.), E. Friedmann (Strassburg), Otto von Fürth (Strassburg), E. Fuld (Halle), Olof Hammarsten (Upsala), A. Heffter (Bern), F. Hofmeister (Strassburg), Martin Jacoby (Heidelberg), Leo Langstein (Wien), Immanuel Munk (Berlin), W. Pauli (Wien), J. P. Pawlow (St. Petersburg), C. Rosenfeld (Breslau), Fr. N. Schulz (Jena), E. Schulze (Zürich), K. Spiro (Strassburg), H. Vogt (Strassburg), Fritz Voit (Erlangen), Siegfried Weber (Strassburg), Hugo Wiener (Prag), E. Winterstein (Zürich),

herausgegeben von

L. Asher

und

K. Spiro

(Bern)

(Strassburg i. E.).

Preis: Mk. 22.60.

Auszug aus dem Inhaltsverzeichnis:

- I. Allgemeine Physiko-Chemie der Zellen und Gewebe. Von W. Pauli, Wien.
- Ia. Über Bau und Gruppierung der Eiweisskörper. Von F. Hofmeister, Strassburg.
- II. Der Kreislauf des Schwefels in der organischen Natur. Von E. Friedmann, Strassburg i. E.
- III. Über die bei der Spaltung der Eiweisssubstanzen entstehenden basischen Produkte. Von E. Schulze und E. Winterstein, Zürich.
- IV. Die Bildung von Kohlehydraten aus Eiweiss. Von Leo Langstein, Wien.
- V. Zur Gewebschemie des Muskels. Von Otto von Fürth, Strassburg.
- VI. Die Elemente der chemischen Kinetik, mit besonderer Berücksichtigung der Katalyse und der Fermentwirkung. Von G. Bredig, Heidelberg.
- VII. Über die Bedeutung der intracellularen Fermente für die Physiologie und Pathologie. Von Martin Jacoby, Heidelberg.
- VIII. Die physiologische Chirurgie des Verdauungskanal. Von J. P. Pawlow, St. Petersburg.
- IX. Über Cerebrospinalflüssigkeit. Von F. Blumenthal, Berlin.
- X. Resorption. Von Immanuel Munk, Berlin.
- XI. Über die Eiweissstoffe des Bluteserums. Von O. Hammarsten, Upsala.
- XII. Die Bildung der Lymphe. Von A. Ellinger, Königsberg i. Pr.
- XIII. Chemische Physiologie der Nierensekretion niederer Tiere. Von Otto von Fürth, Strassburg.
- XIV. Physiologie der Harnabsonderung. Von K. Spiro und H. Vogt, Strassburg.
- XV. Chemie des Harns. Von A. Heffter, Bern.
- XVI. Über Milchgerinnung. Von E. Fuld, Halle.
- XVIa. Physiologie des Glykogens. Von M. Cremer, München.
- XVII. Die physiologische Farbstoffbildung beim höheren Tiere. Von Fr. N. Schulz, Jena.
- XVIII. Über die Harnstoffbildung im Organismus. Von M. Jacoby, Heidelberg.
- XIX. Die Harnsäure. Von Hugo Wiener, Prag.
- XX. Fettbildung. Von G. Rosenfeld, Breslau.
- XXI. Nahrungsstoffe. Von Fritz Voit, Erlangen.
- XXII. Über Hungerstoffwechsel. Von Siegfried Weber, Strassburg.
- XXIII. Über einige bemerkenswerte Fortschritte auf dem Gebiete der Pflanzen-Biochemie im Jahre 1901. Von Friedrich Czapek, Prag.

Ergebnisse der Physiologie.

Erster Jahrgang, II. Abteilung. Biophysik und Psychophysik.

Bearbeitet von

L. Asher (Bern), W. Biedermann (Jena), R. du Bois-Reymond (Berlin),
H. Boruttau (Göttingen), W. Einthoven (Leiden), R. Gottlieb (Heidel-
berg), P. Grützner (Tübingen), V. Hensen (Kiel), H. E. Hering (Prag),
F. B. Hofmann (Leipzig), P. Jensen (Breslau), O. Langendorff (Rostock),
R. Magnus (Heidelberg), H. Meyer (Marburg), G. v. Monakow (Zürich),
H. Przibram (Wien), E. H. Starling (London), R. Tigerstedt (Helsingfors,
Finnland), A. Tschermak (Halle a. S.), J. von Uexküll (Neapel), H. Zwaardemak-
er (Utrecht),

herausgegeben von

L. Asher
(Bern)

und

K. Spiro
(Strassburg i. E.).

— Preis: Mk. 25.—. —

Auszug aus dem Inhaltsverzeichnis:

- I. Die Protoplasmabewegung. Von P. Jensen, Breslau.
- II. Regeneration. Von H. Przibram, Wien.
- III. Elektrophysiologie. Von W. Biedermann, Jena.
- IV. Nerv- und Muskelgifte. Von H. Meyer, Marburg.
- V. Physiologie und Biologie in ihrer Stellung zur Tierseele. Von J. v. Uexküll, Neapel.
- VI. Intrakardialer Druck, und Herzstoss. Von R. Tigerstedt, Helsingfors.
- VII. Herzmuskel und intrakardiale Innervation. Von O. Langendorff, Rostock.
- VIII. Die Innervation der Gefässe. Von L. Asher, Bern.
- IX. Mechanik der Atmung. Von R. du Bois-Reymond, Berlin.
- X. Innervation der Atmung. Von H. Boruttau, Göttingen.
- XI. Pharmakologie der Atemmechanik. Von R. Magnus, Heidelberg.
- XII. Überblick über den gegenwärtigen Stand der Kenntnisse über die Bewegungen und die Innervation des Verdauungskanal. Von E. H. Starling, London.
- XIII. Stimme und Sprache. Von P. Grützner, Tübingen.
- XIV. Die intrazentralen Hemmungsvorgänge in ihrer Beziehung zur Skelettmuskulatur. Von H. E. Hering, Prag.
- XV. Über den gegenwärtigen Stand der Frage nach der Lokalisation im Grosshirn. Von C. von Monakow, Zürich.
- XVI. Theorie der Narkose. Von R. Gottlieb, Heidelberg.
- XVII. Die Accommodation des menschlichen Auges. Von W. Einthoven, Leiden.
- XVIII. Die Hell-Dunkeladaptation des Auges und die Funktion der Stäbchen und Zapfen. Von A. Tschermak, Halle.
- XIX. Die neueren Untersuchungen über das Sehen der Schielenden. Von F. B. Hofmann, Leipzig.
- XX. Die Fortschritte in einigen Teilen der Physiologie des Gehörs. Von V. Hensen, Kiel.
- XXI. Geruch. Von H. Zwaardemaker, Utrecht.

Ausführliche Verzeichnisse über die weiter erschienenen Bände stehen auf Wunsch gerne zur Verfügung.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Ergebnisse der allgemeinen Pathologie

und der
pathologischen Anatomie.

Unter Mitwirkung von Fachgenossen

herausgegeben von

Prof. Dr. O. Lubarsch, und Prof. Dr. R. Ostertag,
Gross-Lichterfelde. Berlin.

Neunter Jahrgang.

Mk. 34.—.

Die

Arbeit der Verdauungsdrüsen.

Vorlesungen

von

Prof. J. B. Pawlow in St. Petersburg.

Autorisierte Übersetzung aus dem Russischen

von

Dr. A. Walther in St. Petersburg.

Mit einem Vorwort und Zusätzen des Verfassers.

Mit 17 Textabbildungen.

== Preis Mk. 4.60. ==

Die Fettleibigkeit (Korpulenz) und ihre Behandlung

nach

physiologischen Grundsätzen.

Von

Dr. Wilhelm Ebstein,

Geheimer Medizinalrat,

o. ö. Professor der Medizin und Direktor der medizinischen Klinik und Poliklinik in Göttingen.

== Achte, sehr vermehrte Auflage. ==

Preis Mk. 3.60, geb. Mk. 4.60.

Die Funktionsprüfung des Darms mittels der Probekost,

ihre Anwendung in der ärztlichen Praxis
und ihre diagnostischen und therapeutischen Ergebnisse.

Von

Professor Dr. Adolf Schmidt,

Oberarzt am Stadtkrankenhause Friedrichstadt in Dresden.

Mit einer Tafel. — Preis Mk. 2.40.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Handbuch
der
Embryologischen Technik.

Von
Dr. Paul Röthig,
früher Assistent am anatomisch-biologischen Institut Berlin.

Mit 34 Abbildungen im Text.

== Mk. 10.60. ==

Vorlesungen
über
Allgemeine Embryologie

von
Dr. R. S. Bergh,
Dozent der Histologie und Embryologie an der Universität Kopenhagen.

Mit 126 Figuren im Text. — Preis Mk. 7.—.

Praktischer Leitfaden
der
qualitativen und quantitativen Harnanalyse
(nebst Analyse des Magensaftes)
für Aerzte, Apotheker und Chemiker

von **Dr. Sigmund Fränkel,**
Dozent für medizinische Chemie an der Wiener Universität.

Mit 5 Tafeln. — Geb. Mk. 2.40.

Die Hämolysine
und ihre Bedeutung für die Immunitätslehre.

Von
Dr. H. Sachs,
Assistent am Königl. Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M.

Mk. 1.60.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Jahresbericht
über die
Fortschritte der Tier-Chemie
oder der
Physiologischen und pathologischen Chemie.

Begründet von **Richard Maly.**

Fortgesetzt von

R. Andreasch. M. v. Nencki †. K. Spiro.

XXXIII. Band: Über das Jahr 1908.

Herausgegeben und redigiert von

Prof. Rud. Andreasch
in Graz

und

Dr. Karl Spiro
in Strassburg.

— Preis: Mk. 36.—. —

Unter Mitwirkung von

Dr. L. Blum in Strassburg; Dr. St. Boudzynski, Univ.-Prof. in Lemberg; Dr. A. Bouanni, Univ.-Dozent in Rom; Dr. M. Cremer, Univ.-Prof. in München; Dr. O. Frank, Univ.-Prof. in München; Dr. M. Hahn, Univ.-Prof. in München; Dr. O. Hammarsten, Univ.-Prof. in Upsala; Dr. E. Hanuig, Univ.-Dozent in Strassburg; Dr. Th. Henkel, Prof. in Weihenstephan; Dr. E. Herter, Univ.-Dozent in Berlin; Dr. F. G. Hopkins, Univ.-Prof. in Cambridge; Dr. H. C. Jackson in New-York; Dr. M. Jacoby, Univ.-Dozent in Heidelberg; Dr. D. Lawrow, Univ.-Prof. in Jurjew (Dorpat); Dr. Leo Liebermann, Univ.-Prof. in Budapest; Dr. W. Lüdemann, Univ.-Prof. in Kiew; Dr. O. Loew, Univ.-Prof. in Tokio; Dr. F. Lotmar in Bern; Dr. Magnus-Levy, Univ.-Dozent in Berlin; H. Schneider, Univ.-Assist. in Strassburg; Dr. F. N. Schulz, Univ. Prof. in Jena; Dr. E. Weiland; Univ.-Dozent in München; Dr. H. Zeehuisen, Prof. in Utrecht; Dr. E. Zunnz, Univ.-Dozent in Brüssel

Lehrbuch
der
Physiologischen Chemie
von

Olof Hammarsten,

o. ö. Professor der medizinischen und physiologischen Chemie an der Universität Upsala.

Fünfte völlig umgearbeitete Auflage.

Preis: M. 17.—, geb. M. 19.—.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Einführung
in die
Experimentelle Entwicklungsgeschichte

(Entwicklungsmechanik)

von

Dr. Otto Maas

a. o. Professor an der Universität München.

— Mit 135 Figuren im Text. — Preis: M. 7.—. —

Leider etwas verspätet gelangen wir dazu, ein Werk zu besprechen, dessen Erscheinen nicht nur für die Vertreter der Entwicklungsgeschichte, sondern auch für die Pathologen wertvoll gewesen ist. In wenigen Jahren hat sich die von W. Roux inaugurierte, durch Weissmann, die Brüder Hertwig, Drisch, Herbst u. a. geförderte neue Wissenschaft der Entwicklungsmechanik zu einem stattlichen Bau entwickelt. Eine Fülle interessanter Tatsachen ist festgestellt, zahlreiche neue überraschende Gesichtspunkte sind durch planmässiges Vorgehen gewonnen worden. Die gesamte Biologie hat für die Bewertung physikalisch-chemischer Einflüsse auf die Zelle einerseits, der noch — und vielleicht immer — unerklärlichen vitalen Reaktionen andererseits, wesentliche Förderung erfahren...

... Hier wie bei den früheren Hauptkapiteln würde es zu weit führen, alle berührten Fragen auch nur zu erwähnen. Aber wir glauben schon durch den Hinweis auf die Grundanschauung und einzelne Ergebnisse des Maasschen Werkes seinen Wert einigermaßen erwiesen zu haben. Die Bedeutung der Entwicklungsmechanik für Biologie und Pathologie wird durch diesen Grundriss in so klarer und einleuchtender Form dargestellt, dass wir denselben nur die weiteste Verbreitung wünschen können. Möchte er auch in pathologischen Laboratorien das teratologische Experiment weiterhin einführen helfen.

Bencke (Königsberg). Zentralblatt f. allgem. Pathologie.

Das Experiment

als

zeitgemässe und einheitliche Methode
medizinischer Forschung.

Dargestellt am Beispiel der Verdauungslehre.

Von

Prof. J. P. Pawlow in St. Petersburg.

Übersetzt von Dr. A. Walther in St. Petersburg.

Preis Mk. 1.30.

Grundzüge der Allgemeinen Anatomie

zur Vorbereitung

auf das

Studium der Medizin nach biologischen Gesichtspunkten

bearbeitet von

Prof. Dr. Fr. Reinke,

Prosektor am Anatomischen Institut in Rostock.

Mit 64 Abbildungen. — Preis Mk. 7.60.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Soeben erschien:

Mikroskopie der Harnsedimente.

Von Dr. Albert Daiber, Stuttgart.

Zweite umgearbeitete und vermehrte Auflage.

Mit 106 Abbildungen auf 59 Tafeln. — Preis M. 12,60.

Auszüge aus Besprechungen über die erste Auflage:

..... Es fehlt nicht an trefflichen Bildwerken, deren Inhalt im wesentlichen unserem Titelthema entspricht. Nichtsdestoweniger haben wir es dem Autor zu danken, dass er auf dem Gebiete der Uroskopie an die Öffentlichkeit mit einer neuen klinischen Diagnostik getreten ist, der kein Unbefangener die Vorzüge einer in bezug auf bildliche Darstellung sehr willkommenen Reichthaltigkeit und Originalität — die meisten Abbildungen sind selbstbeobachtete — sowie eines sehr mässigen Preises absprechen wird.

..... Alles in allem ein vortrefflich ausgestattetes Werk, das dem physiologischen und bakteriologischen Laboratorium in Zürich zur Ehre gereicht und sich zahlreichen Kollegen als hilfsbereiter Führer erweisen wird.

„Deutsche Med. Wochenschrift.“

..... Der vortrefflich ausgestattete, reichhaltige Atlas verdient lebhaft Empfehlung und weite Verbreitung um so mehr, als auch der begleitende, erklärende Text in knapper Form und wünschenswerter Vollständigkeit über Vorkommen bzw. Darstellung der einzelnen Sedimentbildner orientiert.

„Berliner Klin. Wochenschrift.“

Gefrierpunkts- und Leitfähigkeitsbestimmungen.

Ihr praktischer Wert für die innere Medizin.

Von

Privatdozent Dr. S. Schoenborn, Heidelberg.

Preis: M. 1,60.

Auszug aus dem Inhalt:

- I. Überblick über die bisherigen Anschauungen und Ergebnisse der Kryoskopie.
 - II. Eigene Untersuchungen über Gefrierpunktserniedrigung.
 - III. Leitfähigkeitsbestimmungen.
 - IV. Schlussätze.
-

Die Anwendung der physikalischen Chemie

auf die

Physiologie und Pathologie.

Von

Dr. Richard Brasch, Bad Kissingen.

Preis: M. 4,80.

Die Anwendung des Lichtes in der Medizin

mit besonderer Berücksichtigung von

Professor Finsens Lebenswerk.

Von Dr. Valdemar Bie in Kopenhagen.

Übersetzt von Dr. H. Schramm in Kopenhagen.

Mit 22 Abbildungen im Text und einem Porträt von Professor Finsen. — M. 2,40.

Soeben erschienen:

Immunität und Disposition

und ihre
experimentellen Grundlagen.

Von

Dr. Martin Jacoby,

Privatdozent an der Universität Heidelberg.

Mit zwei Kurven und fünf Abbildungen im Text.

Preis: Mk. 4.60.

Aus dem Vorwort:

Dieses Buch soll den Leser vor allem mit den Beobachtungen auf dem Gebiete der Immunitäts- und Dispositionsforschung vertraut machen und ihn in den Stand setzen, scharf die experimentell festgestellten Tatsachen von den Schlüssen und Hypothesen zu scheiden. Das Hauptgewicht habe ich auf die prinzipiellen Punkte gelegt, die Hypothesen insoweit ausführlich erörtert, als sie zu präzisen Fragestellungen anregen und damit dem Experimentator die Wege bahnen.

Bei einer so jugendfrischen Wissenschaft kann natürlich kaum irgendwo Abgeschlossenes geboten werden. Alles ist noch in Gärung. Es scheint aber besonders reizvoll, Fragen näher zu treten, deren Bedeutung für den Fortschritt der Wissenschaft beständig zunimmt. Schon jetzt kann ein Arzt der Entwicklung der Medizin nicht mehr folgen, ohne die Grundzüge der Immunitätslehre zu studieren.

Aus dem Inhaltsverzeichnis:

Einleitung.

Literatur.

- I. Die Immunisierungsmethoden.
 - II. Die Antitoxine und Immunisierung mit Hilfe von Antitoxinen.
 - III. Die Toxine.
 - IV. Zur Toxikologie der Toxine.
 - V. Die Antikörperbildung als sehr verbreitete Reaktion.
 - VI. Über die Reaktionen zwischen Antigenen (Antikörperbildung auslösenden Substanzen) und Antikörpern.
 - VII. Über die Entstehung der Antikörper.
 - VIII. Die Lysine und andere Cytotoxine.
 - IX. Die Präzipitine.
 - X. Die Agglutinine.
 - XI. Die cytotropen Substanzen.
 - XII. Die Fermente und Antifermente.
 - XIII. Immunität gegen Stoffe von bekannter chemischer Konstitution.
 - XIV. Die Vererbung der Disposition und Immunität.
 - XV. Über die verschiedenen Ursachen der Disposition und Immunität.
 - XVI. Hinweis auf Beziehungen der Immunitätsvorgänge zur klinischen Medizin.
 - XVII. Ehrlichs Hypothesen.
 - XVIII. Metschnikoffs Phagozytenlehre.
 - XIX. Die Immunisierungsmethoden der Praxis und die spezifische Behandlung von Krankheiten.
 - XX. Die Immunisierung und spezifische Behandlung bei Tuberkulose.
 - XXI. Die Behandlung der Lyssa.
 - XXII. Die Schutzimpfung gegen die Pocken.
 - XXIII. Die Immunisierung und spezifische Behandlung bei Milzbrand.
 - XXIV. Die Immunisierung bei Typhus, Pneumokokkenkrankungen und Dysenterie.
 - XXV. Das Diphtherie-Heilserum und die Prüfungsmethoden für die Heilsera.
- Zusammenfassung.

